Bönisch

Antidiabetika
Pharmako-Therapie des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) („honigsüßer Durchfluss")

Volkskrankheit, gekennzeichnet durch eine **Hyperglykämie** (Glucosetoleranzstörung); bedingt durch **Insulinmangel**

- absoluten Insulinmangel (Typ-I DM) oder
- relativen Insulinmangel (Typ-II DM)

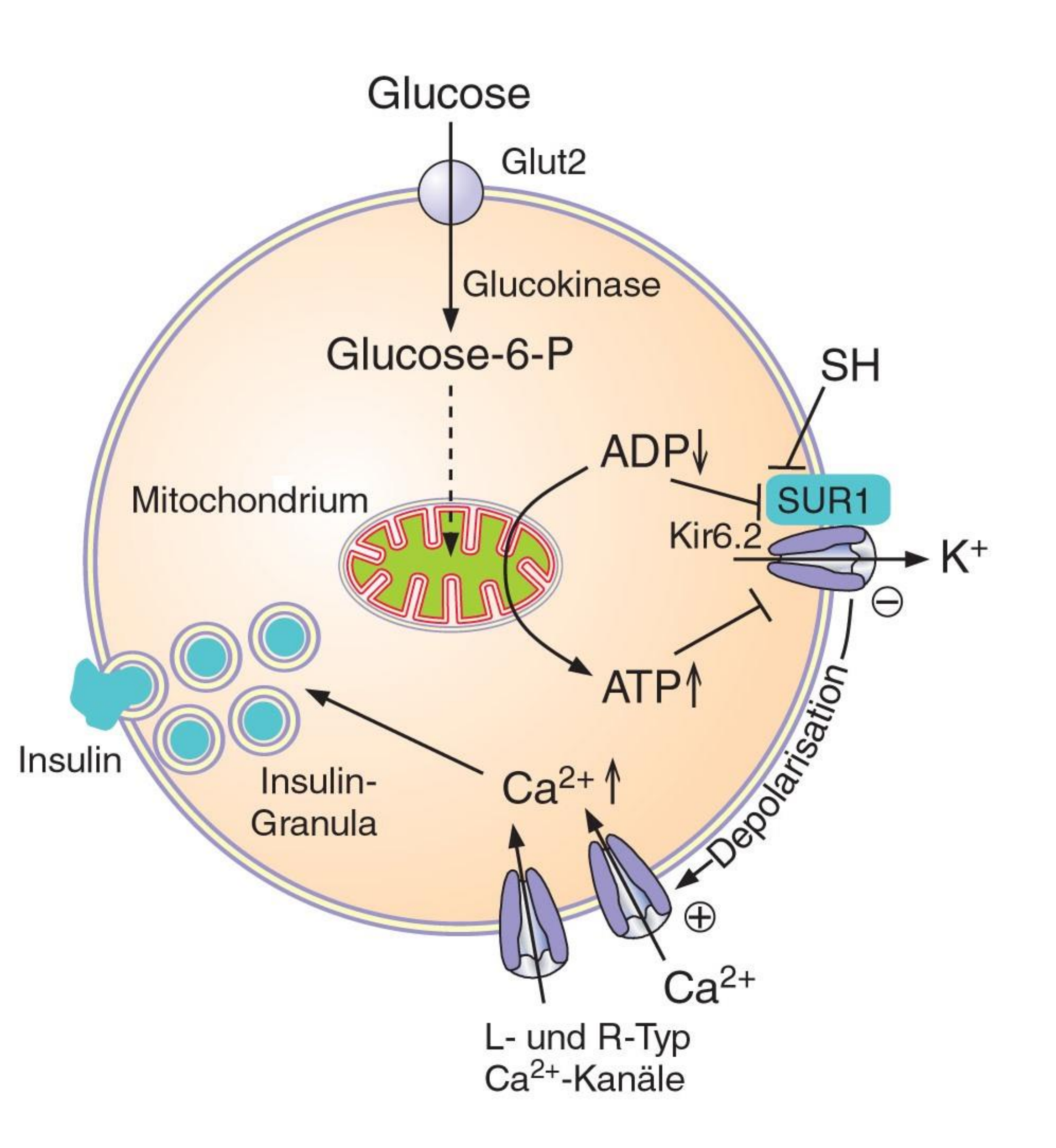
Epidemiologie:

Deutschland (2007): ca. 9 % (ca. 7 Millionen)
In Altersklasse „über 60 Jahre": 18 - 28%
2040: bis zu 12,3 Millionen Diabetes mell.Typ-2 Patienten
Krankenkassen: ca. 40 Mio/Jahr (= 10-20% aller Kosten)

Weltweit:
2012: 285 Millionen (6,4 % d. Erwachs.), 2030: ca. 439 Millionen (7,7 %)
„Epidemie des 21. Jahrhunderts"

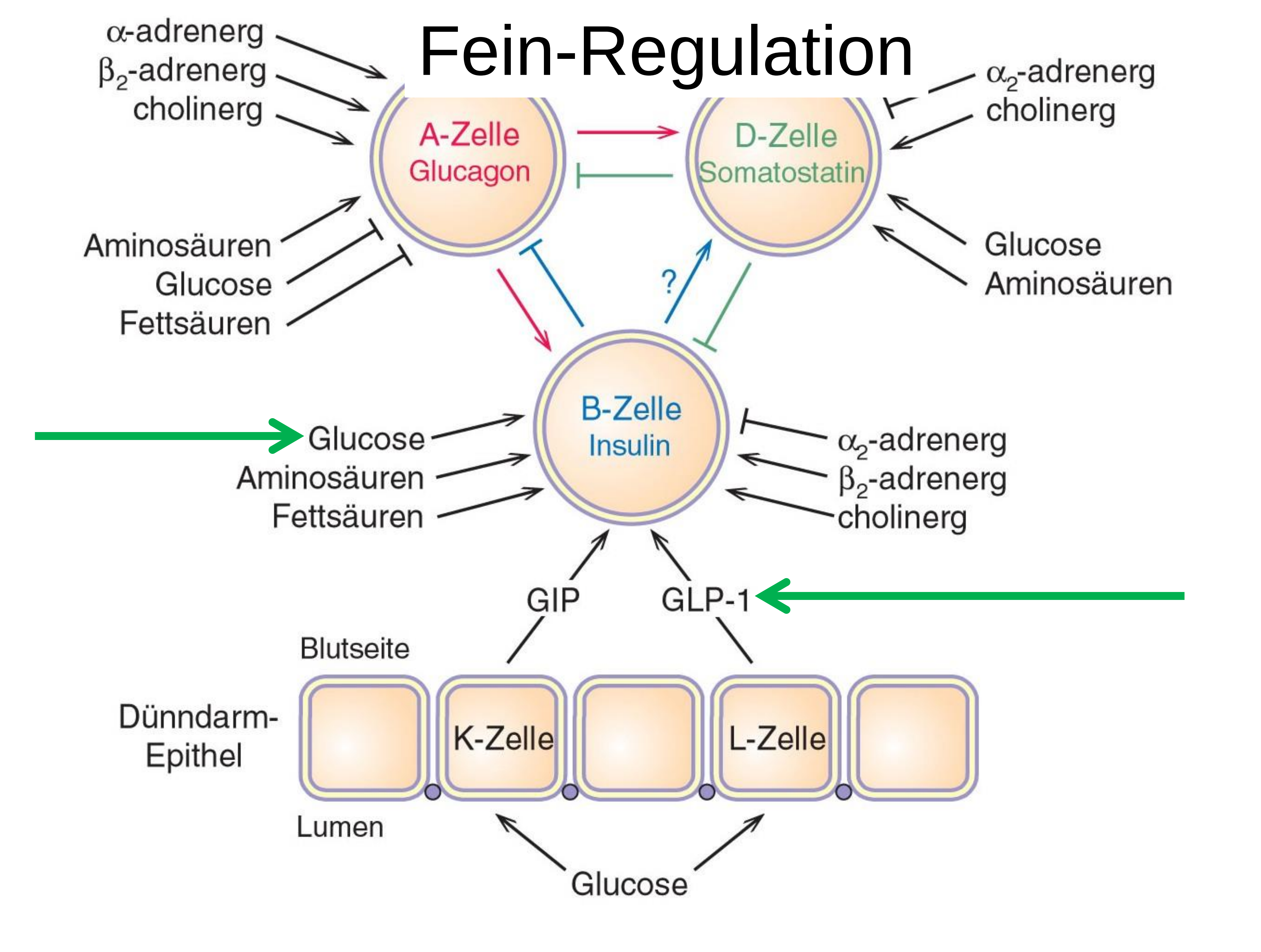
(ca. 5 % Typ-I, ca. 95% Typ-II)

pankreatische B-Zelle: **Insulin-Sekretion** (Steuerung)

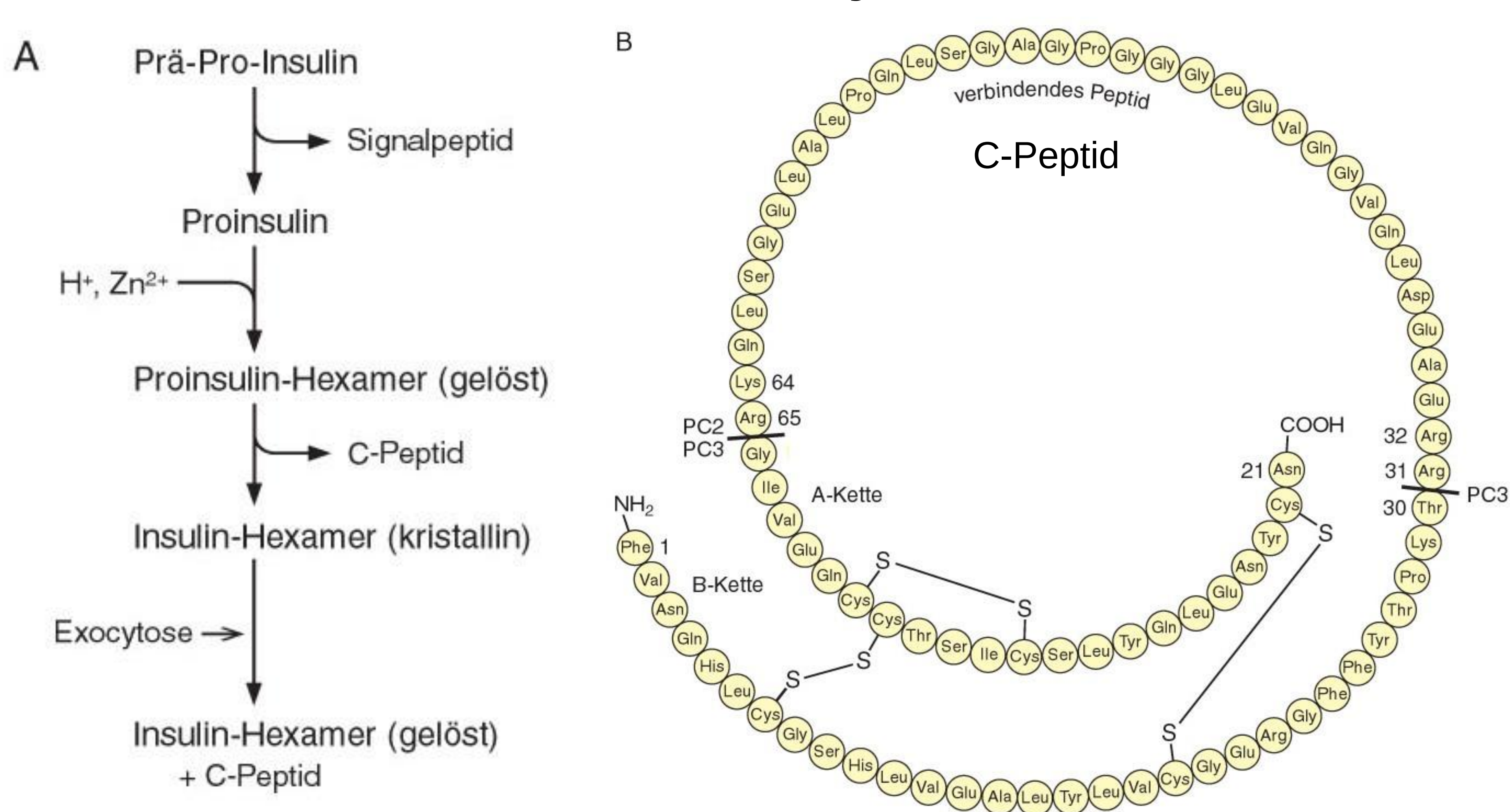


- Glukoseaufnahme
- Glukose-Verstoffwechselung unter Bildung von ATP
- ATP verschließt ATP-abhängige K^{+}-Kanäle (auch Angriffspunkt der Sulfonylharnstoffe (SH) und Glinide)
- Depolarisation
- Öffnung von spannungsabhängigen Ca^{++}-Kanälen
- Einströmen von Ca^{++}
- Ca^{++}-abhängige Insulin-Sekretion

Fein-Regulation

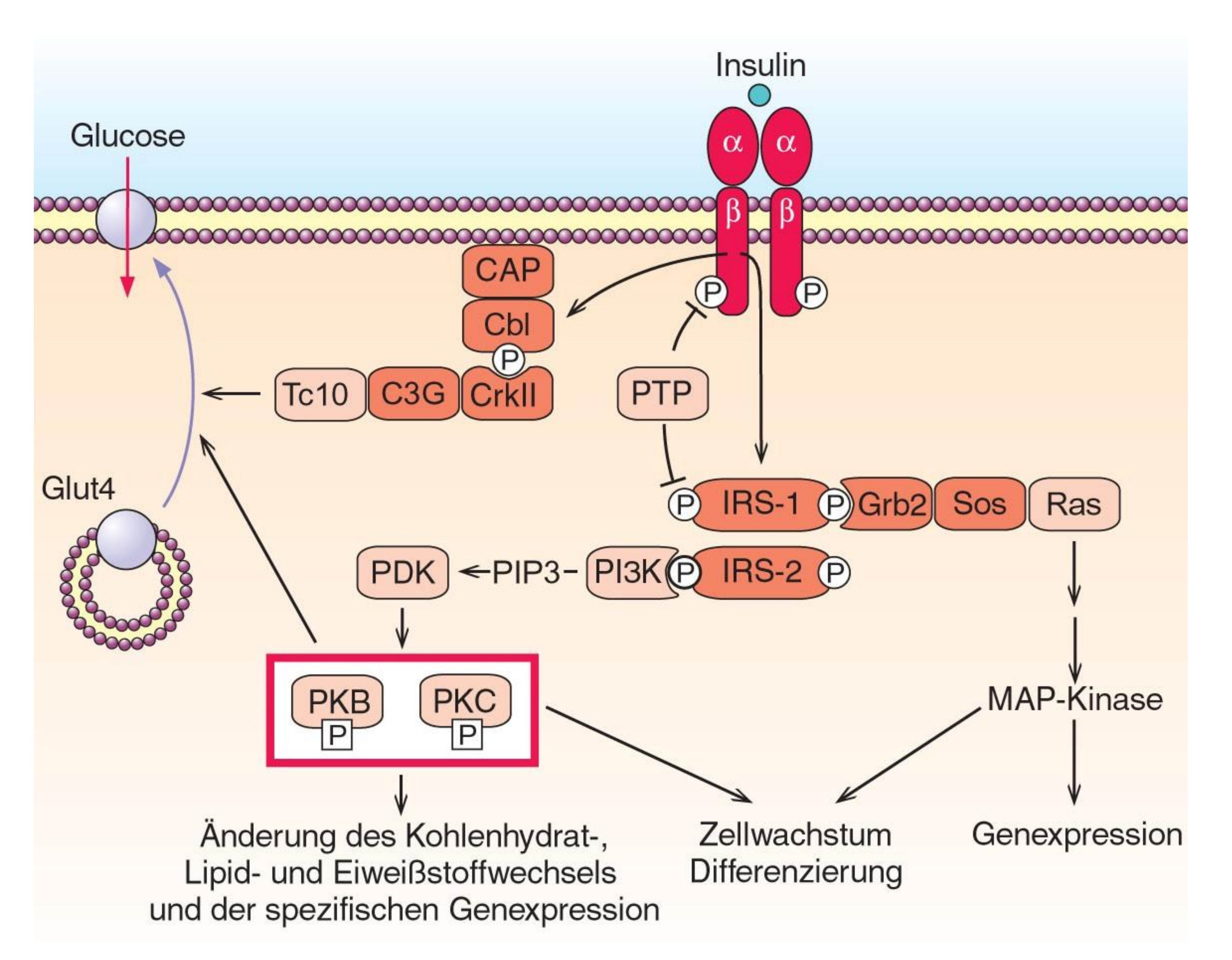


Insulin - Biosynthese



C-Peptid = Connecting peptide (verbindendes Peptid)

Insulinrezeptor und Wirkungen von Insulin



Insulin-Rezeptor, -Wirkungen

Insulin-Rezeptor (=Tyrosinkinase-Rezeptor)

Wichtigste **Wirkungen** von Insulin über diesen Rezeptor:

kurzfristig:

a) Zunahme der Anzahl und Aktivität von Glukosetransportern (GLUT4): Steigerung der Glucoseaufnahme in Skelettmuskelzellen, Fettzellen

b) Steigerung der Glycogenbildung + Hemmung des Glycogen-Abbaus (Leber, Muskelzelle)

Effekt von a) + b) = Senkung des Plasma-Glucosespiegels

In Fettzellen: Steigerung Aufnahme freier Fettsäuren + Steigerung der Lipidsynthese

Muskelzellen: Aminosäure-Aufnahme↑→Protein-Biosynthese↑*

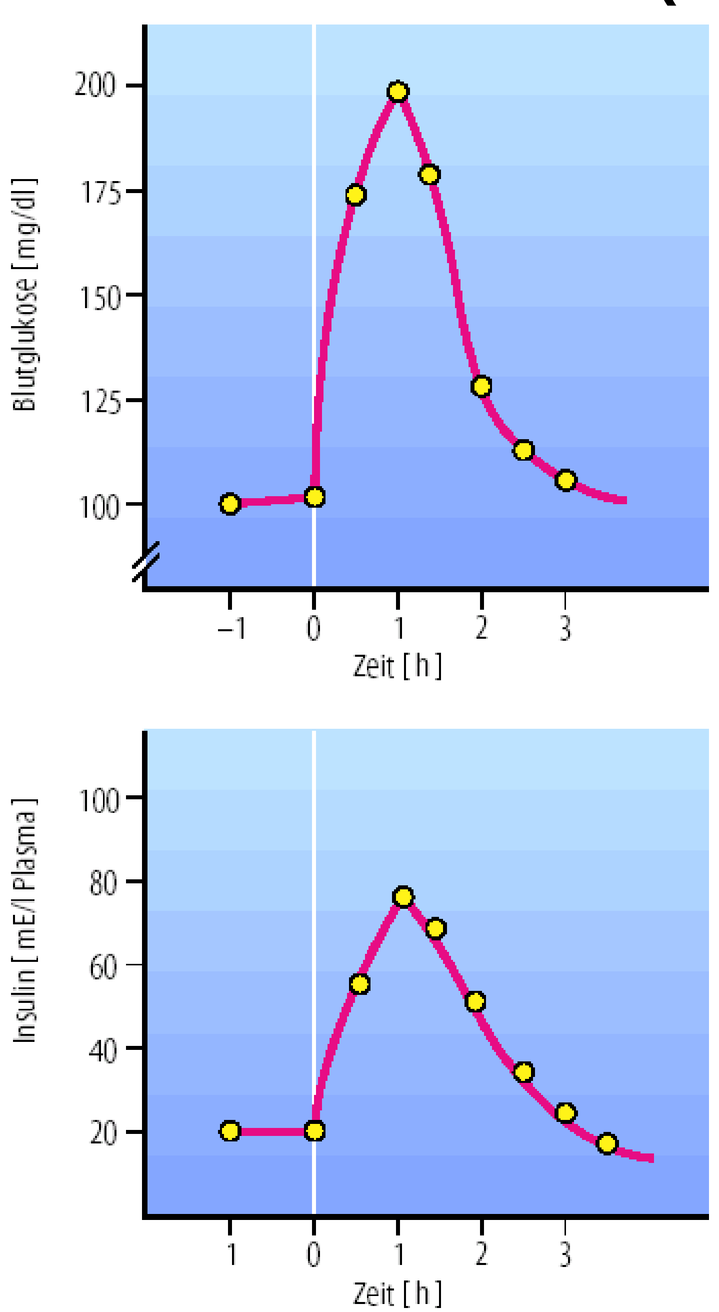
langfristig:

Änderung der Genexpression + Stimulation von Zellwachstum

***Wachstumshormon**

-> „Insulin-Mast“ = Gewichtszunahme unter Insulin-Therapie

Steuerung der Insulin-Sekretion (ß-Zellen Pankreas)



Einteilung/Pathogenese

Diabetes mellitus Typ I (ca. 7 % der Pat.)
Absoluter Insulinmangel, meist aufgrund autoimmunologisch zerstörter ß-Zellen des Pankreas. HLA-System (human leukocyte antigen system) involviert
Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD), Tyrosinphosphatase (IA2), Inselzellen (IC) und Insulin: Risiko erhöht, je mehr gleichzeitig nachweisbar sind.

Diabetes mellitus Typ II (ca. 93 % der Pat.)

Kombination von **Insulinresistenz** (verminderte Insulinwirkung an den Zellen) und inadäquater kompensatorischer Insulinsekretion („relativer Mangel“). [Typ-IIa: ohne Adipositas; Typ-IIb: mit Adipositas]

Keine Autoimmungenese aber starke genetische Disposition
mit hoher Penetranz (Konkordanz bei eineiigen Zwillingen: > 50%)

Sonderformen des Diabetes mellitus
Gestationsdiabetes,
MODY (maturity-onset diabetes of the young; Manifestation meist vor 25. Jahr,
LADA (late onset autoimmune diabetes of the adult; Manifest. meist ab ca. 45-60 J.),
nach Pankreaserkrankungen, nach Virusinfektionen (Zytomegalievirus),
Cushing-Syndrom (Cortisol),
Arzneimittel-induziert: Glucocorticoide, Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin), Thiazide

Insulinresistenz-Syndrom = metabolisches Syndrom

Adult Treatment Panel (ATP) III-Score für Insulinresistenz (≥3 Kriterien):

1 **Stammfettsucht**: Bauchumfang >102 cm (m)
bzw. >88 cm (w) [auf Nabelhöhe]

2 **Triglyceride** >150 mg/dl

3 **HDL-Cholesterin** <40 (m) bzw. <50 mg/dl (w)

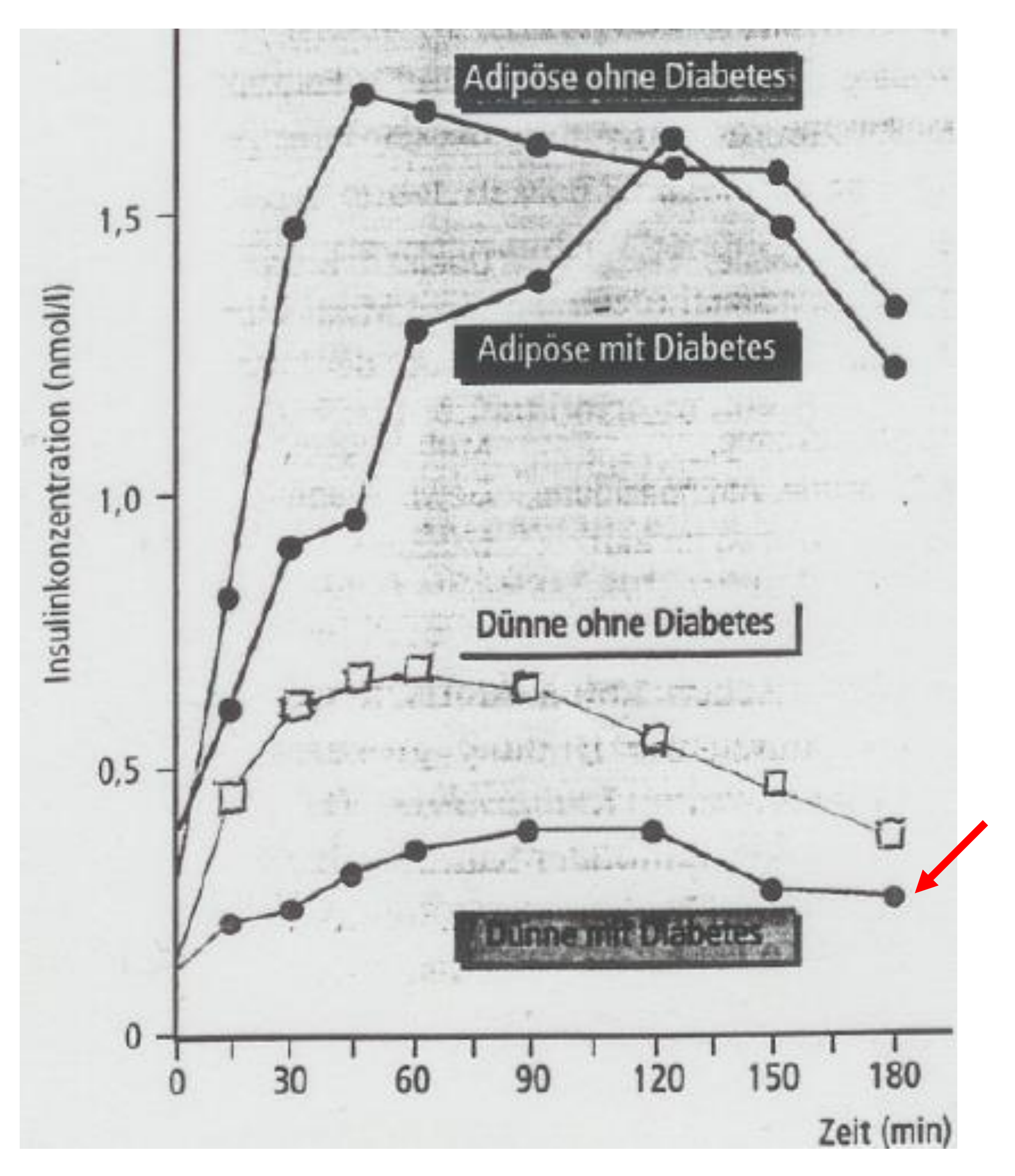
4 **Blutdruck** >130/85 mm Hg

5 **Nüchternglucose** >110 mg/dl

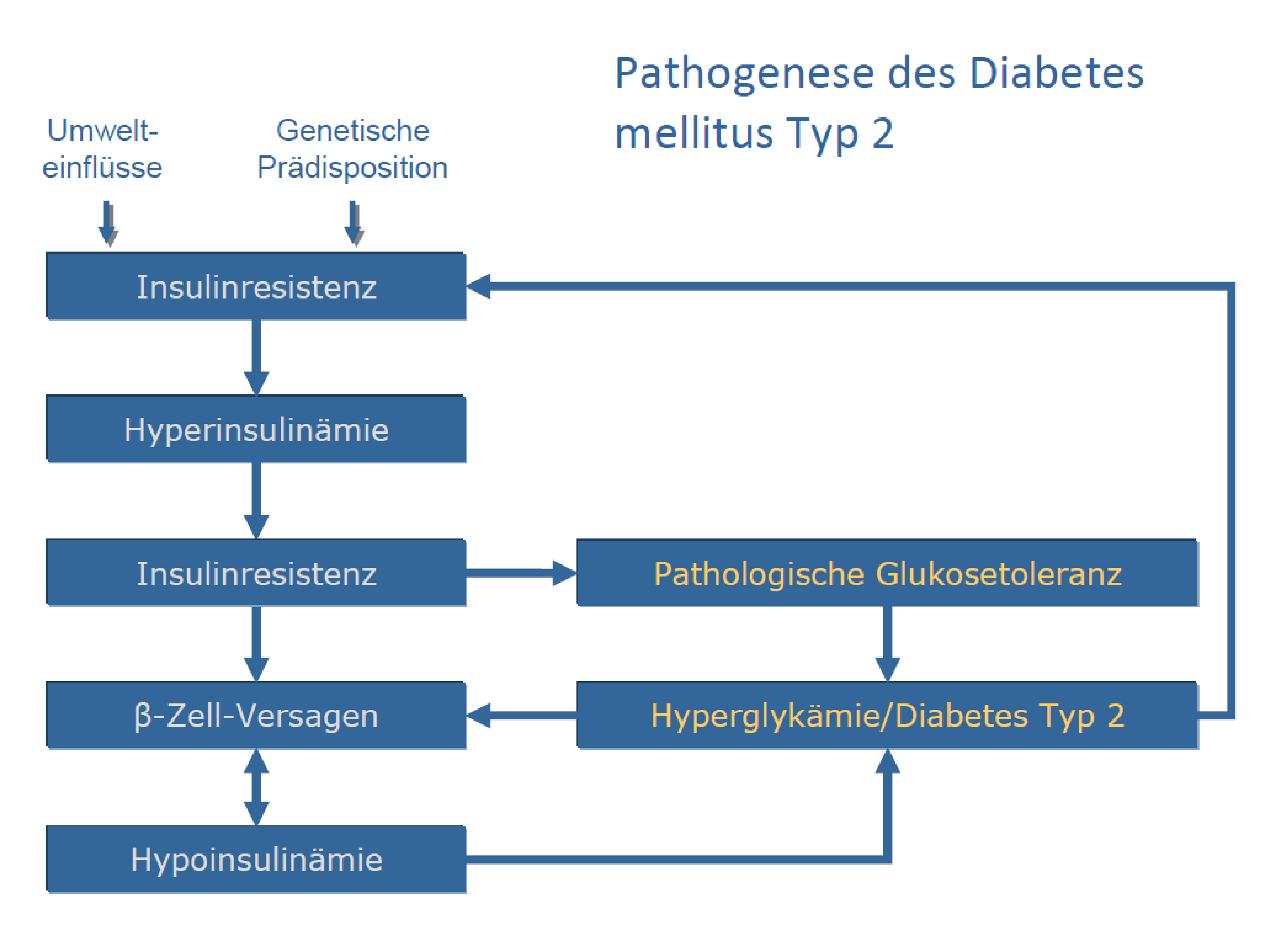
Mit Insulinresistenz meist verbunden ist eine Hyperinsulinämie.

Metabolisches Syndrom = Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2 (Prädiabetes).

Insulinsekretion nach oraler Glucosegabe (100 g)



Typ IIa: verringerte Insulinsekretion



Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2
Umwelt-einflüsse
Genetische Prädisposition
Insulinresistenz
Hyperinsulinämie
Insulinresistenz
Pathologische Glukosetoleranz
β-Zell-Versagen
Hyperglykämie/Diabetes Typ 2
Hypoinsulinämie

Akute Folgen eines unbehandelten Diabetes mellitus:

a) Unmittelbare Konsequenzen der Stoffwechselstörungen

KH-Stoffw. (Glucoseaufnahme↓ aus Blut wg Insulinmangel):→ **Hyperglykämie**
Glukosurie (Harn >15 mg/dl (0.8 mmol/l)), wenn SGLT2-Transporter im proximalen Tub. gesättigt: Nierenschwelle bei Blutglukose von 150 - 290 mg/dl (7,7 - 9,35 mmol/l)
Symptome: Polyurie, Polydipsie (eventuell Exsikkose)
(Ursache: Glucose überschreitet Nierenschwelle → osmotische Diurese)

Fettstoffw. (Lipolyse↑, Ketonkörperbildung↑):
→ **Hyperlipidämie, bei Typ-1: Hyperketonämie, Ketonurie, Ketoazidose**
Symptome: Übelkeit, Brechreiz, Gewicht↓, Azetongeruch (Atmung)
[wegen **vermehrter Ketonkörper**]
Proteinstoffw. (Proteinabbau↑, Proteinsynthese↓)
Symptomatik: Kraftlosigkeit, Gewichtsabnahme, Muskelschwund

b) schwere Stoffwechselentgleisung: Diabetisches Koma

1) ketoazidotisches Koma (bei Typ I)
Azidose, Elektrolytstör., Dehydrat., Hirn-Minderdurchblut. (+ Hypoxie)
2) hyperosmolares Koma (Typ II)
keine Ketoazidose; Blutglucose >600 mg%

Präkoma-Symptome:
Übelk., Erbrech., Muskelschw., Schläfrigk., Durst, Polydipsie, Polyurie

c) Spätfolgen des Diabetes mellitus (sehr wichtig!):

Diabetische Mikro- + Makro-Angiopathien (Arteriosklerose) **+** Folgeschäden
Nephro-, Neuro-, Retino-Pathien / Infarkte, diab. Fuß (Gangrän), Haut-erkrankungen (Ekzeme, Infektionen), Leber- + Gallenwegserkrank.

Pathogenese:
Nicht-enzymat. Glykierung von Proteinen → Verdickung d. Basalmembran; (pathol. Glucoproteine) + Gefässintima terminaler Strombahnen → spezif.

Mikroangiopathie: → Auge: Retinopathien/Erblindung; Katarakt d. Linse
→ Polyneuropathien (sensible Stör., vegetativ. Stör.)
Gangrän (u.U. Fuss-Amputation)
→ Niere: Glomerulosklerose
Niereninsuffizienz
→ Hypertonie → <u>Makroangiopathie</u>

Hyperglykämie → Dyslipoproteinämie → Arteriosklerose → <u>Makroangiopathie</u>

Makroangiopathie: zerebrale, koronare, periphere Durchblutungsstörung
→ Infarkte (Herz, Niere, Gehirn)

Diagnostisch von Bedeutung: HbA1c (glykiertes Hämoglobin)
Normalwert = < 6,5% (bzw. < 48 mmol/mol)
Umrechnung: HbA1c (mmol/mol)= (HbA1c[%]- 2,15) x 10,929

Diabetes mellitus (Typ II):

-Platz 4 der Haupttodesursachen in den Industrieländern

-führende Ursache von Erblindungen/schweren Sehstörungen bei Erwachsenen

-häufigste Ursache für Amputationen, die nicht durch Verletzungen bedingt sind.

15 - 40 mal größeres Risiko für eine Bein-Amputation

In Deutschland jährlich 28.000 Amputationen bei Diabetikern

-Risiko für Herz- Kreislauferkrankungen 2-4fach höher als bei Gesunden

-Risiko für Schlaganfälle verdoppelt

-Drei Viertel aller Menschen mit Diabetes sterben letztlich an Herzinfarkt oder Schlaganfall

Die Entwicklung von diabetischen Folgekrankheiten kann verhindert und ihr Fortschreiten verzögert werden durch folgende Maßnahmen:

- gute Blutzuckereinstellung (auch mit Diät!)

- gute Blutdruckeinstellung

- Normalisierung der Blutfette

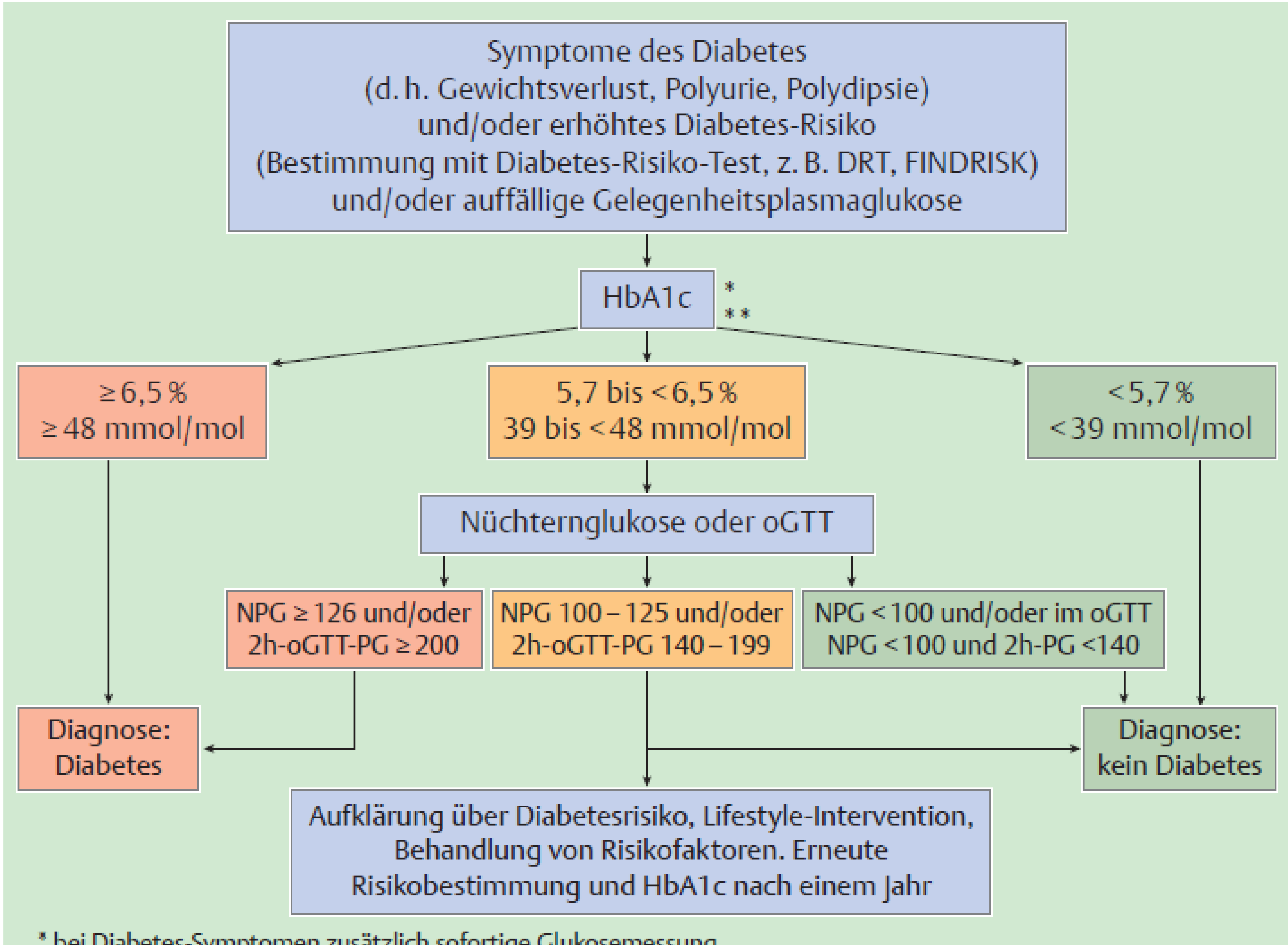
- gesunde Lebensweise

- Nikotinverzicht

- Alkoholbeschränkung

Diagnose

		Plasmaglucose venös [mg/dl]	Vollblutglucose kapillär [mg/dl]
Nüchtern	Diabetes	≥126	≥110
Nüchtern	<u>IFG</u> Impaired Fasting Glucose	≥100 <126	≥ 90 <110
OGTT - 75 g Glc. 2 h-Wert	Diabetes	≥200	≥200
OGTT - 75 g Glc. 2 h-Wert	**<u>IGT</u>** Impaired Glucose Tolerance	≥140 <200	≥140 <200



Symptome des Diabetes
(d. h. Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie)
und/oder erhöhtes Diabetes-Risiko
(Bestimmung mit Diabetes-Risiko-Test, z. B. DRT, FINDRISK)
und/oder auffällige Gelegenheitsplasmaglukose
HbA1c * **
≥ 6,5 %
≥ 48 mmol/mol
5,7 bis < 6,5 %
39 bis < 48 mmol/mol
< 5,7 %
< 39 mmol/mol
Nüchternglukose oder oGTT
NPG ≥ 126 und/oder
2h-oGTT-PG ≥ 200
NPG 100 – 125 und/oder
2h-oGTT-PG 140 – 199
NPG < 100 und/oder im oGTT
NPG < 100 und 2h-PG <140
Diagnose:
Diabetes
Diagnose:
kein Diabetes
Aufklärung über Diabetesrisiko, Lifestyle-Intervention,
Behandlung von Risikofaktoren. Erneute
Risikobestimmung und HbA1c nach einem Jahr
* bei Diabetes-Symptomen zusätzlich sofortige Glukosemessung
** wenn eine Verfälschung des HbA1c-Wertes zu erwarten ist, primär Diagnose durch Glukosemessung
Abk.: NPG: Nüchtern-Plasmaglukose, 2h-oGTT-PG: 2h-Plasmaglukose im oralen Glukosetoleranztest (75 g); mg/dl

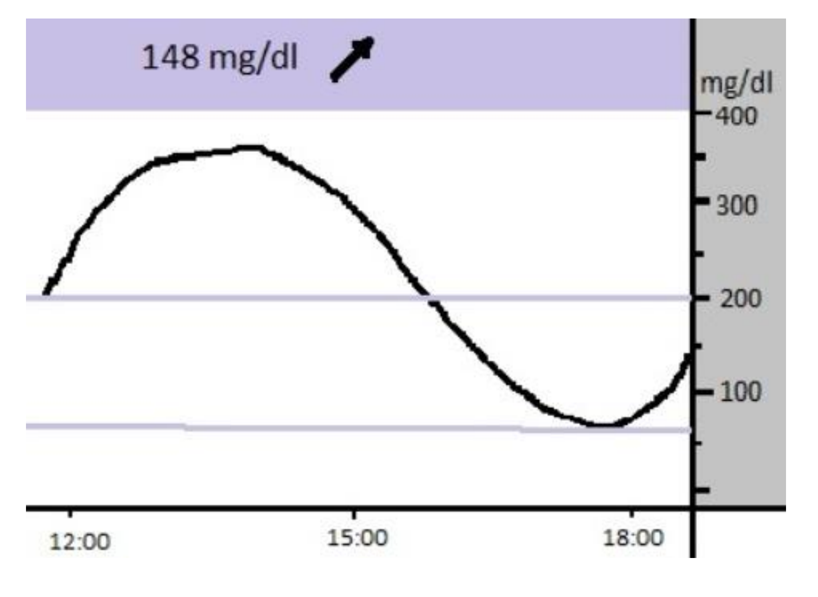
Glucosemessung

1) Glucose-Sticks (Glucose aus Kapillarblut Finger)
2) CGM (continuous glucose monitoring) kontinuierlich messender Glucosesensor
   = Gewebeglucose (interstitiell)



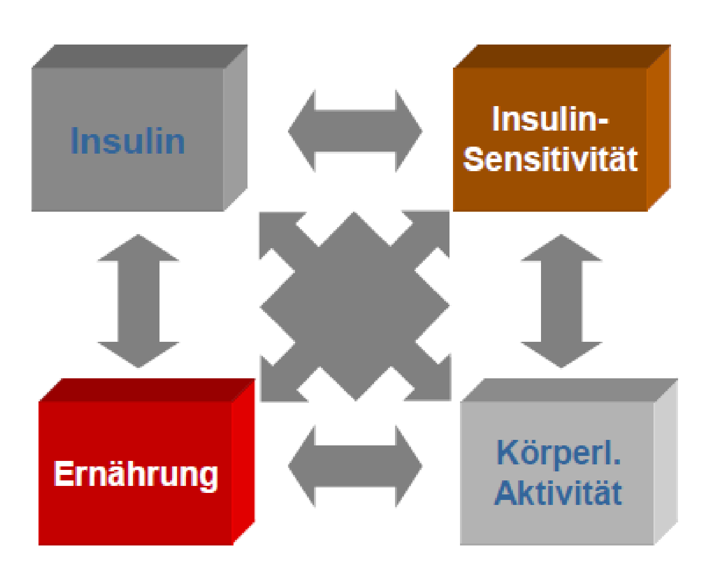
„FreeStyle Libre 2“ (Abott) im
Hilfsmittelverzeichnis der GKV
(nur für Insulin-pflichtige Diabetiker)





Optimierungskonzepte

- Kenntnis-Optimierung
- Gewichts-Optimierung
- Bewegungs-Optimierung



- Blutzucker-Optimierung
  - Diätetisch
  - Orale Antidiabetika (OAD)
  - Insulin
- Blutdruck-Optimierung
  - RR: 120/80 mmHg
- Blutfett-Optimierung
  - LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (<70 mg/dl)
  - Triglycerid-Normalisierung
  - HDL-Cholesterin-Steigerung

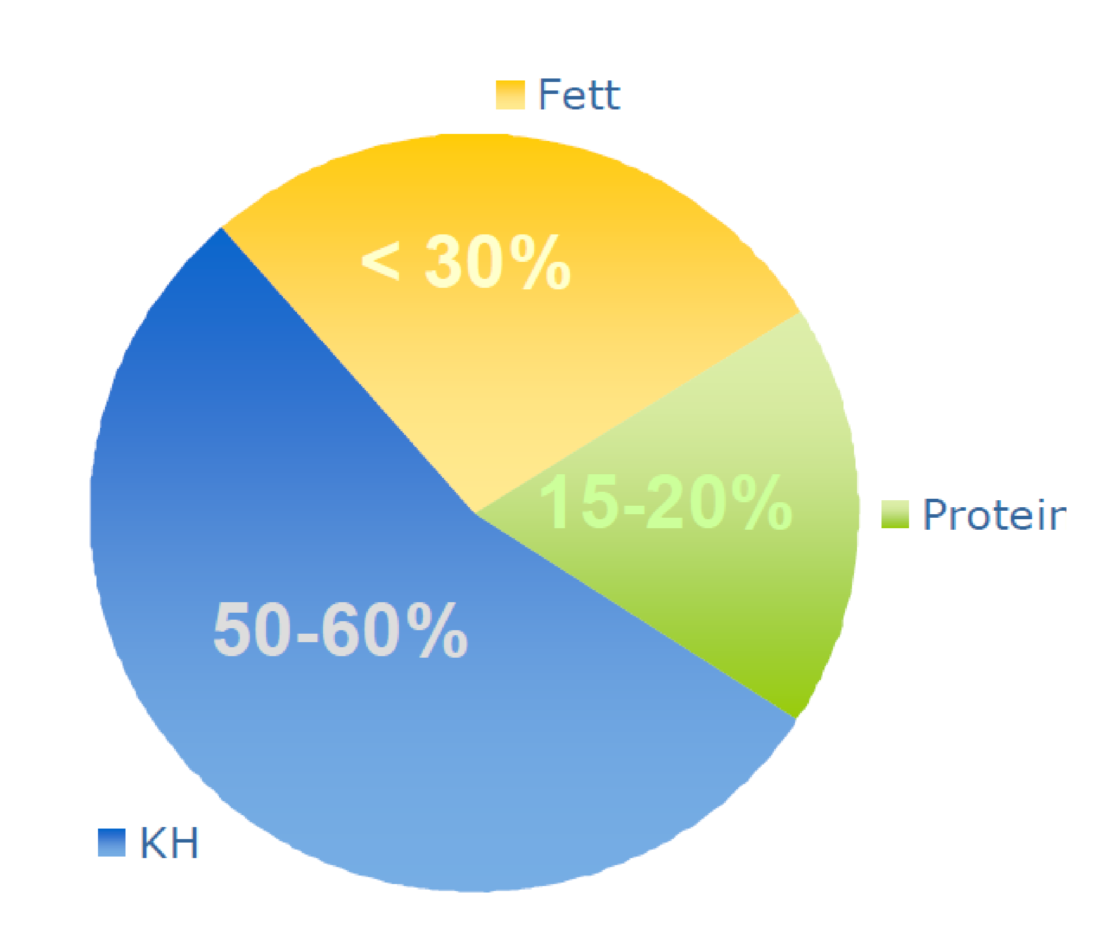
Diabetikerschulung (Typ I und Typ II):
Ernährung, Bewegung, BZ-Selbstkontrolle, Fußpflege

Broteinheiten (BE)/ Kohlenhydrateinheiten (KE)

- Maßeinheiten für verwertbare Kohlenhydrate
- Austauschtabellen

- 1 BE = 12 g Kohlenhydrate
- 1 KE = 10 g Kohlenhydrate

- 1 BE ~ 80-100 kcal
  - ~50 kcal aus KH
  - ~ 40-50 kcal aus Non-KH



Ernährungsempfehlungen

Energie

So bemessen, dass das wünschenswerte Körpergewicht (**BMI < 25 kg/m^2**) erreicht bzw. gehalten wird.

Kohlehydrate

Der Energieanteil aus Kohlenhydraten sollte etwa 50 % der Gesamtenergiemenge betragen (vorzugsweise Lebensmittel **mit** hohem Gehalt an löslichen **Ballaststoffen** und **mit niedrigem glykämischen Index**).

Fett

Einfach ungesättigte Fettsäuren sollten zusammen mit Kohlenhydraten die Hauptenergiequelle sein. Die Aufnahme gesättigter Fettsäuren sollte weniger als 10 % sein

Eiweiß

Zwischen 10 und 20 % der Gesamtenergiemenge.

Therapie des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ I

Absoluter Insulinmangel

–> Insulinsubstitution (und Diät, um gleichmäßige Stoffwechselbedingungen zu erreichen)

Diabetes mellitus Typ II

Insulinresistenz und inadäquate kompensatorische Insulinsekretion („relativer Mangel“)

-> Diät,
orale Antidiabetika,
Insulintherapie

Ziel: Verzögerung von Spätkomplikationen (Mikro- und Makroangiopathie; HbA1c < 6.5%

Insulin-Therapie

Formen der Insulintherapie:

BOT: Basalinsulin-unterstützte orale Therapie

SIT: Supplementäre Insulin-Therapie (prandiale Insulin-Th.)

CT: Conventionelle Insulin-Therapie

ICT: Intensivierte conventionelle Insulin-Therapie

CSII: Continuierliche subkutane Insulin-Infusion („Pumpe“)

BOT (Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (nur bei Typ II): indiziert, wenn HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird UND Nüchtern-BZ zu hoch:

-zur Nacht Basalinsulin (NPH-Insuline oder langwirkende Insulin-Analoga)

-Beibehaltung der oralen Therapie (insbesondere Metformin)

SIT (Supplementäre Insulin-Therapie): Indiziert, wenn HbA1c-Zielwert nicht erreicht UND Nüchtern-BZ normal ABER präprandiale BZ zu hoch (SELTEN):

-“Mahlzeiten-Insuline“ (=schnell + kurz wirkend): Normalinsulin oder Insulin-Analoga

-Beibehaltung der oralen Therapie (insbesondere Metformin)

CT = Konventionelle Insulin-Therapie

s.c. Gabe eines Kombinationsinsulins (Normalinsulin plus NPH-Insulin), meist morgens 2/3 der Tagesdosis und abends 1/3

Heute angestrebt:

ICT = Intensivierte Konventionelle Insulin-Therapie

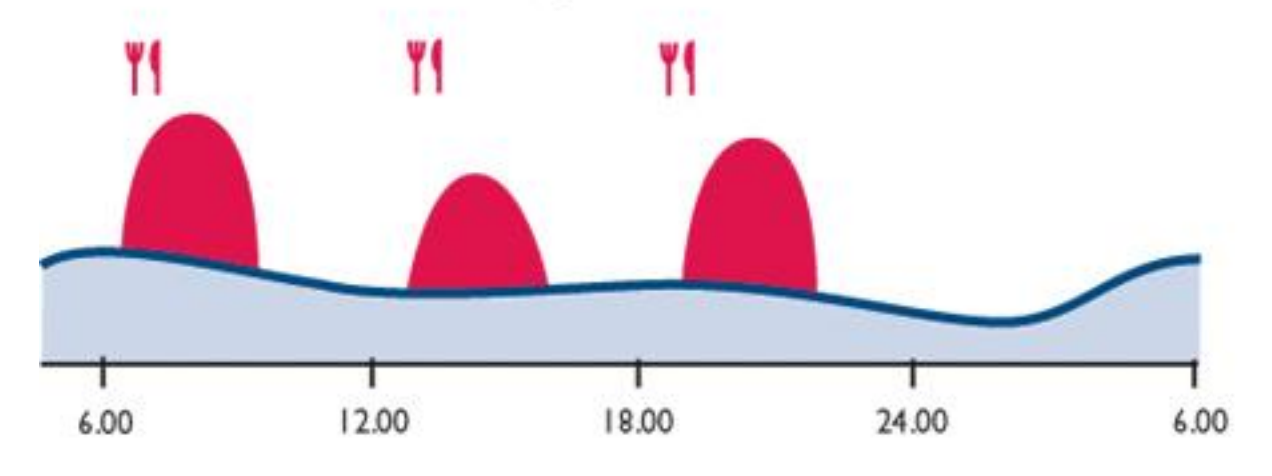
s.c. Gabe, Basis-Bolus-Prinzip:

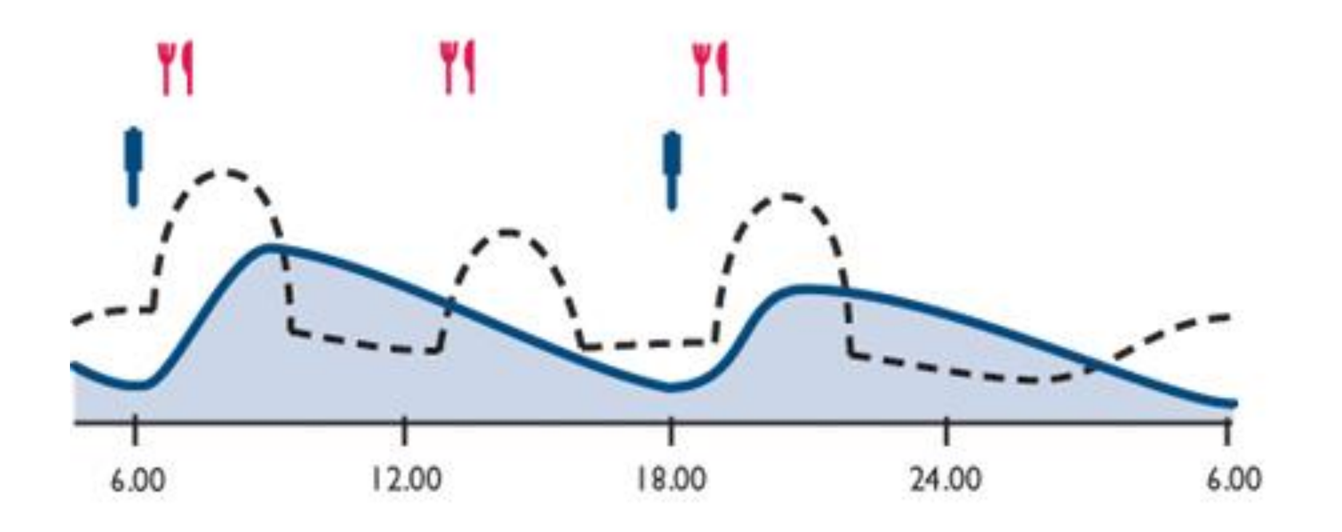
basaler Bedarf durch lang/mittellang wirk. Basal-Insuline;

zu den Mahlzeiten kurzwirkende Insulin-Analoga

Insulin-Pumpen (DM Typ I, Schwangere)

Insulintherapie





Misch-
Insuline
mit
NPH-Anteil

2 x täglich
2/3 morgens
1/3 abends

Vor- und Nachteile der CT

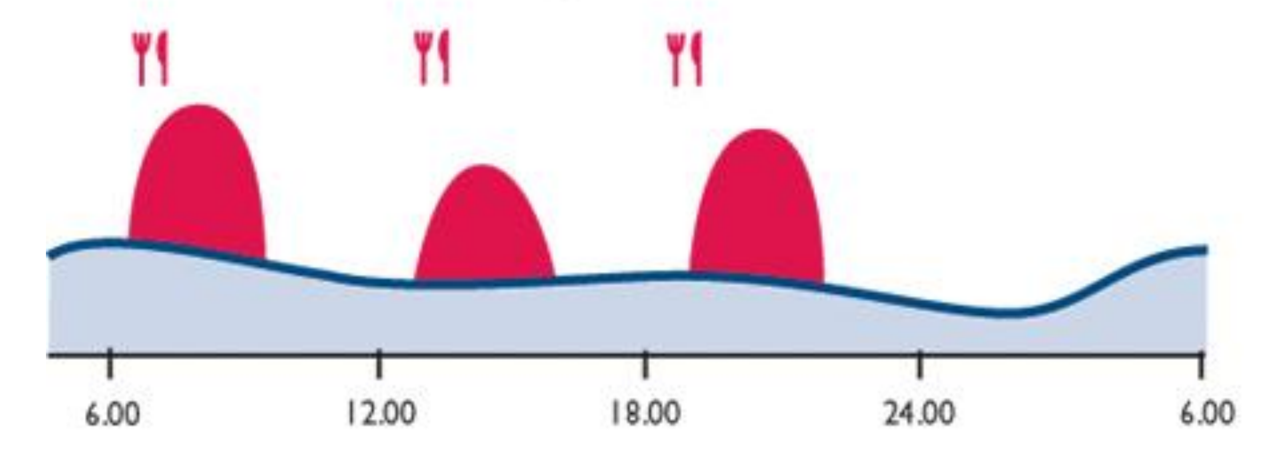
Vorteile

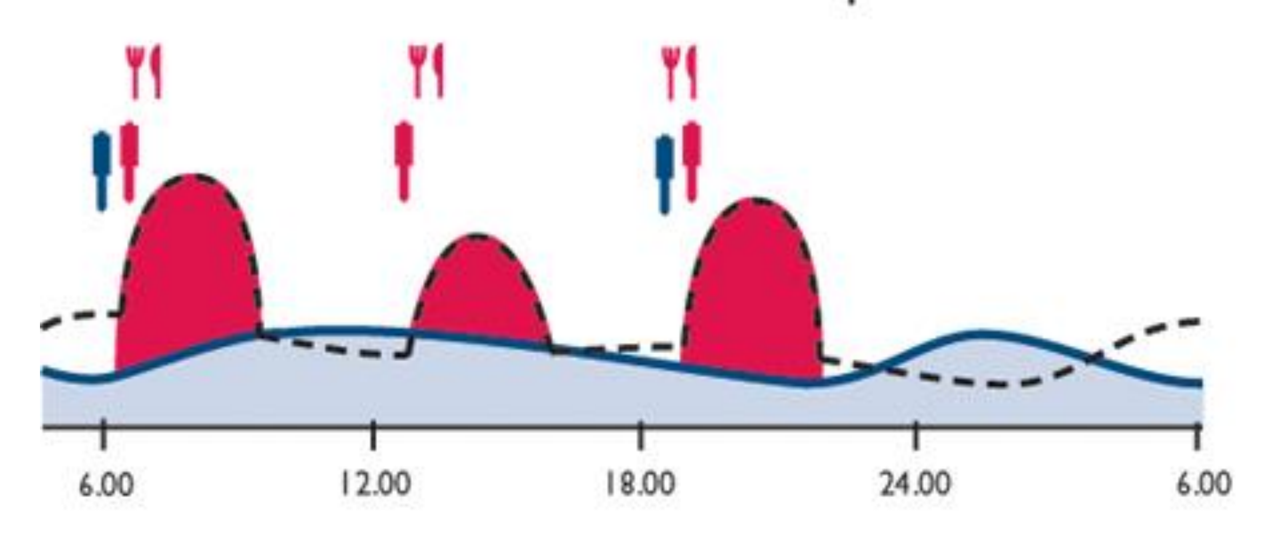
- Nur 2 Injektionen pro Tag
- BZ-Selbstmessung nicht zwingend erforderlich
- Nur unwesentliche Mitarbeit des Patienten erforderlich
- Relativ einfach durch Dritte applizierbar

Nachteile

- Unzureichendes unphysiologisches Insulinprofil am Tag
- Rigide Diät erforderlich
- Meist Zwischenmahlzeiten erforderlich

Insulintherapie



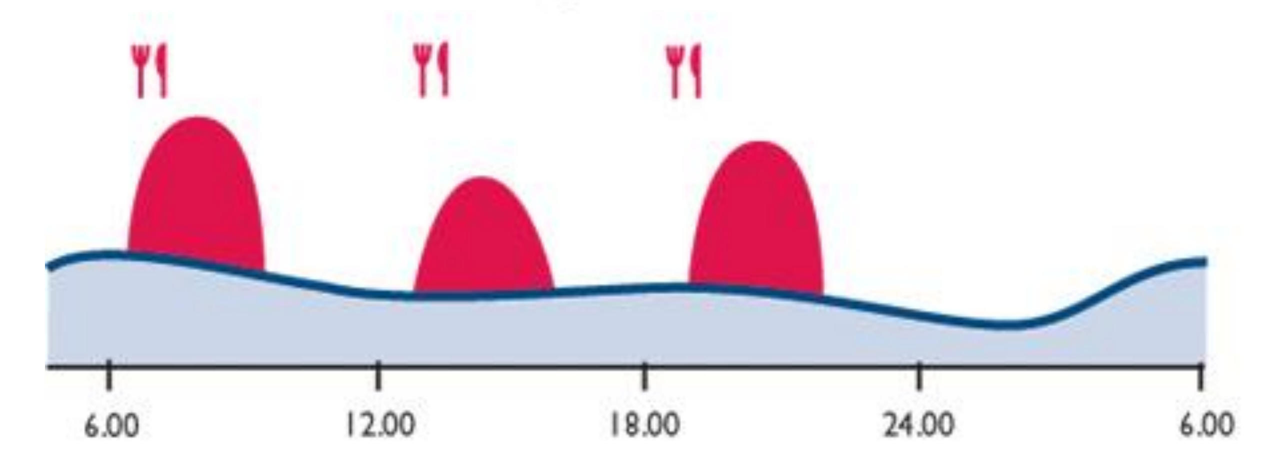


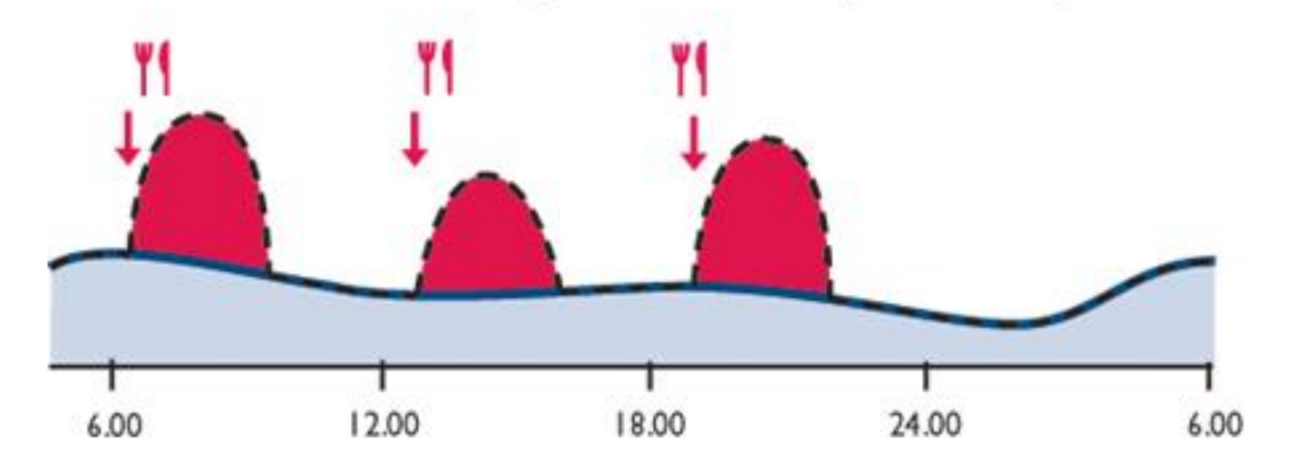
Basis:
24 h-Insulin

Bolus:
Kurz-wirkendes Insulin

BZ-Selbstmessung zwingend notwendig >4xtgl.; **Standardtherapie bei Typ I DM**

Insulintherapie





Pumpe beladen mit Normal-insulin oder Kurz-wirkendem Insulin

Insuline (beachten)

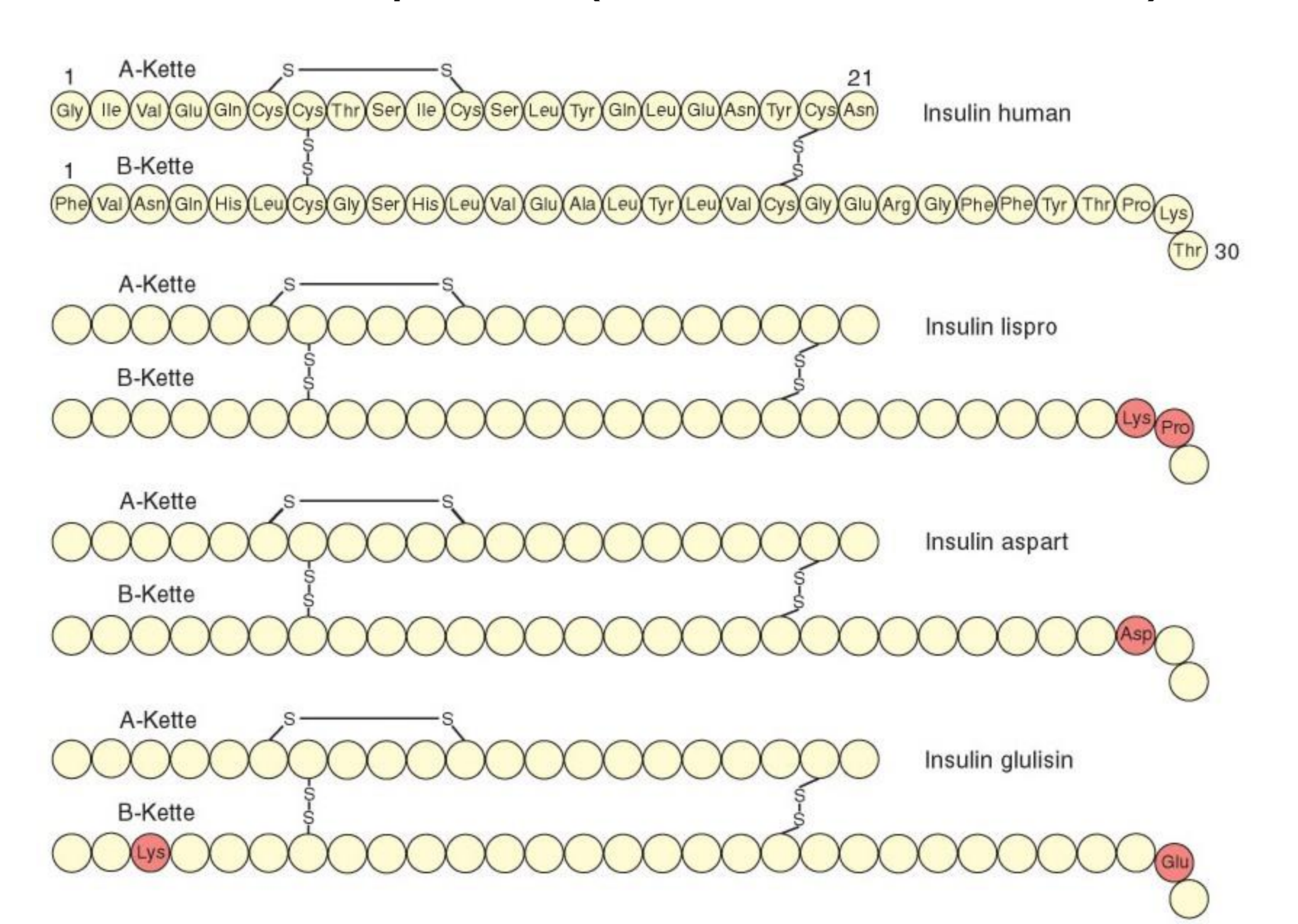




Alle PEN-Insuline sind U-100 Insuline (100 E/ml). Klassische (alte) Spritzeninsuline sind U-40 Insuline (40 E/ml). Gefahr der Über-oder Unterdosierung bei falscher Spritzenwahl!

Patient und Arzt müssen den Unterschied kennen!

Insulin-Präparate (normal/kurz wirkend)



Insulin-Präparate (normal/kurz wirkend)

Normalinsulin (=**Alt**insulin) s.c./i.v.

- *Wirkeintritt nach 15-30 min (daher meist 30 min vor Essen)*
- *Wirkmaximum nach ca. 1-3 h*
- *Wirkdauer: 5-8 h*

Humaninsuline (alle biosynthetisch hergestellt):

Insuman Rapid®, Actrapid®, Huminsulin®

Schneller und kürzer als Normalinsulin:

Kurzwirksame Insulin-Analoga (s.c).
(gentechnisch verändertes Humaninsulin; bildet keine Hexamere, daher schnellerer Wirkeintritt als Normalinsulin)

- *Wirkeintritt nach 5-15 min (kein Ess-Spritz-Abstand)*
- *Wirkmaximum nach 1h*
- *Wirkdauer: 2-3h*

Insulin lispro (Humalog®, auch i.v.) (B-Kette: Pro28/Lys29→Lys28/Pro29)
Insulin aspart (NovoRapid®, auch i.v.) (B-Kette: Asp28 statt Pro28)
Insulin glulisin (Apidra®) (B-Kette: Lys3+29 durch Glu ersetzt)

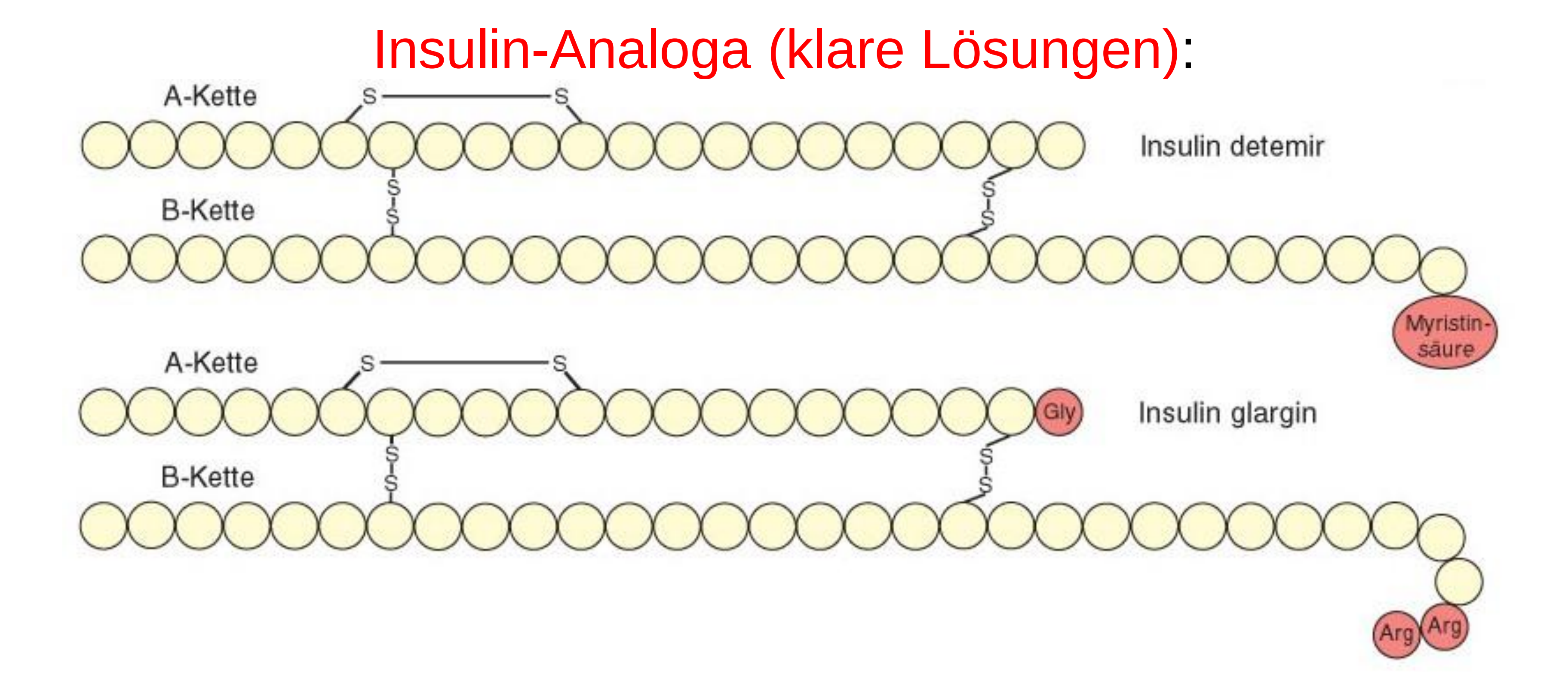
Insulin-Präparate langwirkend

Kristalline Insuline (trübe Lösung)

NPH-Insuline (Neutrales Protamin Hagedorn; mischbar)

Zink-Insuline (nicht mischbar!!)(selten angewendet)

Insulin-Analoga (klare Lösungen):



Verzögerungs-Insuline (lang wirkend)

Intermediär-Insuline (kristallin = trüb)

humanes NPH-Insulin (=Basalinsulin):

(NPH = Neutrales Protamin Hagedorn): mischbar mit Normalinsulin

- Wirkbeginn nach 45-90 min
- Wirkmaximum nach 4-10 h
- Wirkdauer 10-20 h

Insuman Basal®, Protaphane®, Huminsulin Basal®

Langzeit-Insuline (kristallines humanes Basal-Insulin mit Zink)

- Wirkdauer 24-36 h Ultratard®

Langwirkende Insulin-Analoga

(gentechnisch verändertes Humaninsulin)

- Wirkbeginn nach 2-4 h,

- Wirkdauer 20-24 h *(Insulin degludec = bis 42h z.Zt. ausser Handel)*

Insulin glargin (Lantus®, fällt bei physiologischen pH aus)

Insulin detemir (Levemir®, bindet an Albumin)

Neu: Biosimilares Insulin glargin (Abasaglar®)

Insulin-Nebenwirkungen

Hypoglykämie (Blutzucker< 60 mg/dl oder 3,3 mmol/l)

Erhöhtes Risiko bei: -unregelmäßiger Ernährung, - körperlicher Arbeit

- Ethanoleinnahme

Interaktionen: ß-Blocker hemmen Adrenalin-induzierte Glukose-Freisetzung und reduzieren die Warnsymptome einer Hypoglykämie

a) Knapp < 60: Freisetzung von Adrenalin mit Zittern, Schwitzen, Herzklopfen bis Herzrasen, Heißhunger und Blässe

b) unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l): ZNS-Störungten; Benommenheit, Verwirrtheit, Sprachstörungen und Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Doppelbilder) und

c) unter 30–40 mg/dl: schwere neurologische Störungen: Krampfanfälle, Bewußtlosigkeit, Koma (Lebensgefahr!!).

Gegenmaßnahme: 1) Glucose oral 2) Glucagon (als Nasenspray (Baqsimi)

Andere NW:
Gewichtszunahme (Langzeiteffekt): immer

Lipohypertrophie des subcutanen Fettgewebes
(bei ungenügendem Wechsel der Injektionsstellen)



Allergische Reaktionen (bei Human-Insulin extrem selten)

Hypokaliäme bei rascher parenteraler Gabe (durch Aktivierundg der Na^+/K^+-ATPase)

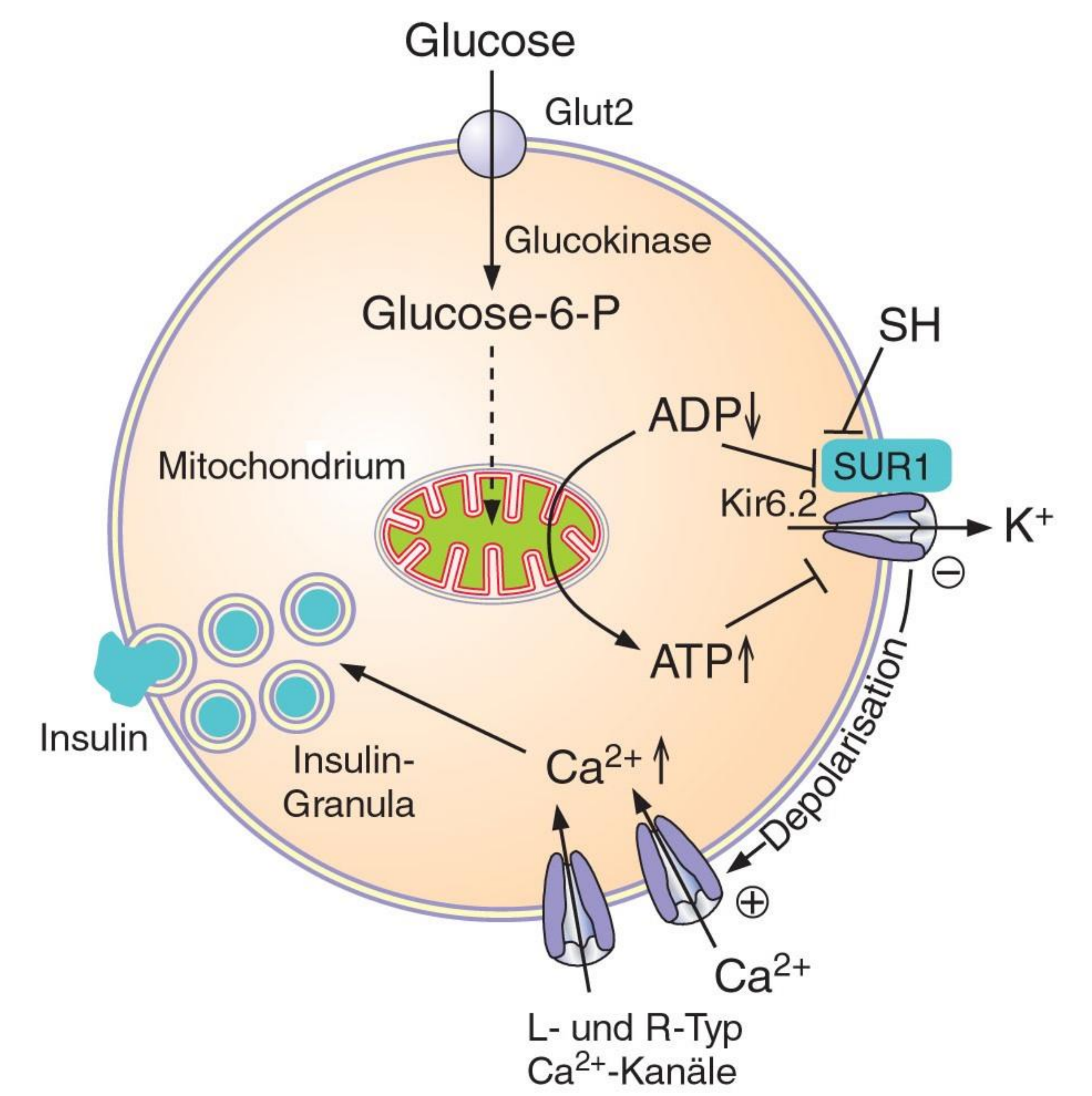
Orale Antidiabetika und s.c verabreichte Inkretin-Mimetika

- **Direkte Stimulatoren der Insulinfreisetzung**
  (ß-zytotrope Substanzen):
  Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Glimepirid)
  Glinide (z.B. Repaglinid, Nateglinid)

- **anders wirkend (nicht ß-zytotrop):**
  - **Biguanide: Metformin**
  - **Insulinsensitizer = Thiazolidindione = Glitazone**
    = PPARγ-Rez. Agonisten: z.B. Pioglitazon
  - **Glucosidasehemmstoffe: z.B. Acarbose**
  - **Hemmstoff des Na+-Glucose-Cotransporters-2 (SGLT-2) = Gliflozine**
    Dapagliflozin (FORXIGA); seit Dez.2012 auf dem Markt

- **neuere, über Inkretine wirkend:**
  - **Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP4)-Blocker = Gliptine**
    (z.B. Sitagliptin) sowie
  - **Inkretin-Mimetika, GLP-1-Analoga (subcutan !):**
    z.B. Exenatid

Sulfonylharnstoffe (SH) und Glinide



Orale Antidiabetika 1

	Einzeldosis (mg)	Wirkdauer (h)
Sulfonylharnstoff-Derivate (SH)		

Steigerung der Insulinfreisetzung über Hemmung des ATP-abhängigen Kaliumkanals in den ß-Zellen des Pankreas; auch Glucose-unabhängig

– UW: schwere Hypoglykämie, Gewichtszunahme, allergische Reaktionen (Sulfonamide)

	Einzeldosis (mg)	Wirkdauer (h)
Tolbutamid (veraltet)	500-1000	6-12
Glibenclamid (Euglucon)	1,75-3,5	12-24
Glimepirid (Amaryl)	1-3	22-28

Orale Antidiabetika 2

	Einzeldosis (mg)	Wirkdauer (h)
Glinide (Sulfonylharnstoff-Analoga)		

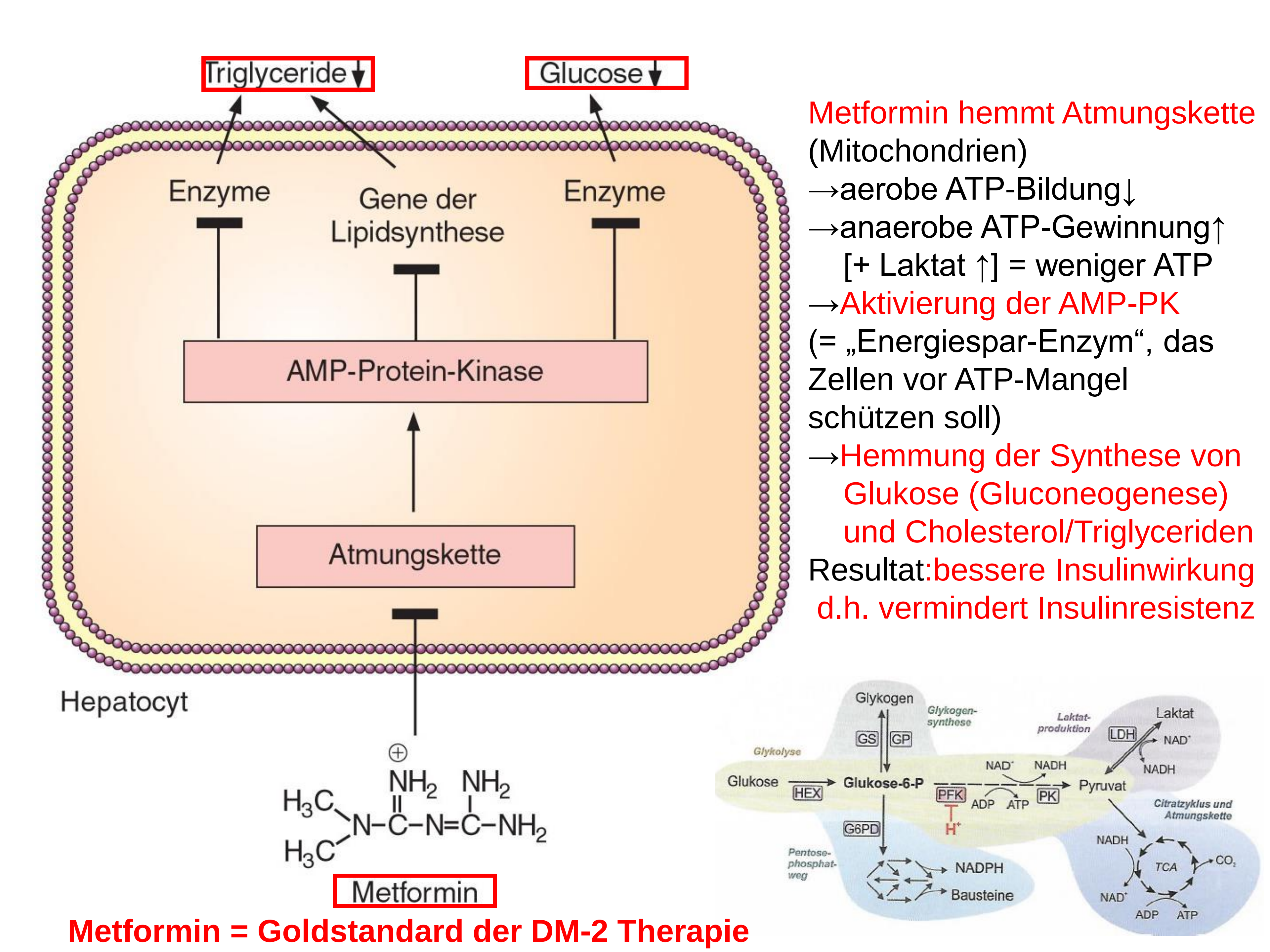
Steigerung der Insulinfreisetzung über Hemmung des ATP-abhängigen Kaliumkanals in den ß-Zellen des Pankreas; Hypoglykämie-Risiko soll niedriger sein; Wirkung schnell + kurz; Einnahme vor den Malzeiten;

UW: Gewichtszunahme, Hypoglykämie

	Einzeldosis (mg)	Wirkdauer (h)
Repaglinid (Novonorm)	0,5-2	3-4
Nateglinid (Starlix)	180-540	4-6

Nateglinid für Kombinationstherapie mit Metformin

Glinide werden von GKV nicht mehr bezahlt!


Triglyceride ↓
Glucose ↓
Enzyme
Gene der Lipidsynthese
Enzyme
AMP-Protein-Kinase
Atmungskette
Hepatocyt
⊕
NH_2
NH_2
H_3C
H_3C
N–C–N=C–NH_2
Metformin
Metformin hemmt Atmungskette
(Mitochondrien)
→aerobe ATP-Bildung↓
→anaerobe ATP-Gewinnung↑
[+ Laktat ↑] = weniger ATP
→Aktivierung der AMP-PK
(= „Energiespar-Enzym“, das Zellen vor ATP-Mangel schützen soll)
→Hemmung der Synthese von Glukose (Gluconeogenese) und Cholesterol/Triglyceriden
Resultat:bessere Insulinwirkung d.h. vermindert Insulinresistenz
Metformin = Goldstandard der DM-2 Therapie
Glykogen
Glykogen-synthese
GS
GP
Glykolyse
Glukose
HEX
Glukose-6-P
NAD+
NADH
PFK
ADP
ATP
PK
H+
Pyruvat
Laktat-produktion
LDH
Laktat
NAD+
NADH
G6PD
Pentose-phosphat-weg
NADPH
Bausteine
Citratzyklus und Atmungskette
NADH
TCA
CO2
NAD+
ADP
ATP

Orale Antidiabetika 3

	Einzeldosis (mg)	Wirkdauer (h)

Biguanide: Metformin

-Hemmt Gluconeogenese und damit Glukoseabgabe aus Leber (nachts)

-fördert Glukoseverwertung (Muskel, Fettgewebe)

-antiatherogen (Triglyzeride↓, HDL↑)

-hemmt die Bildung des endogenen Plasminogenaktivator-Inhibitors-1 und reduziert hierdurch (indirekt) die Fibrinogenbildung

Mittel der Wahl (bei Insulinresistenz) bei Diabetes mellitus Typ II; keine Induktion von Hypoglykämien;

keine Gewichtszunahme;

aber – wegen Hemmung der Atmungskette – vermehrte Laktatbildung

UW: Laktatazidose (selten), gastrointest. NW (häufig); Vit. B12-Resorpt.↓

KI: Niereninsuffizienz (GFR<30 ml/min), Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Leberfunktionsstörung

	Einzeldosis (mg)	Wirkdauer (h)
Metformin (Glucophage®)	500/850/1000	5-8

Metformin-Kontraindikationen

Akute oder chronisch schwere Erkrankungen mit kataboler Stoffwechsellage und/oder Gefahr einer Azidose

Absolute Kontraindikationen:

-Akuter Herzinfarkt

-Herzinsuffizienz NYHA Grad III und IV

-Schwere Erkrankung mit generalisierter Hypoperfusion und Hypoxie

-Niereninsuffizienz mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2

Bei Beachtung der Kontraindikationen keine erhöhte Rate von Laktatazidosen unter Therapie mit Metformin

= Mittel der Wahl bei Pat. mit DM Typ II (und Übergewicht)

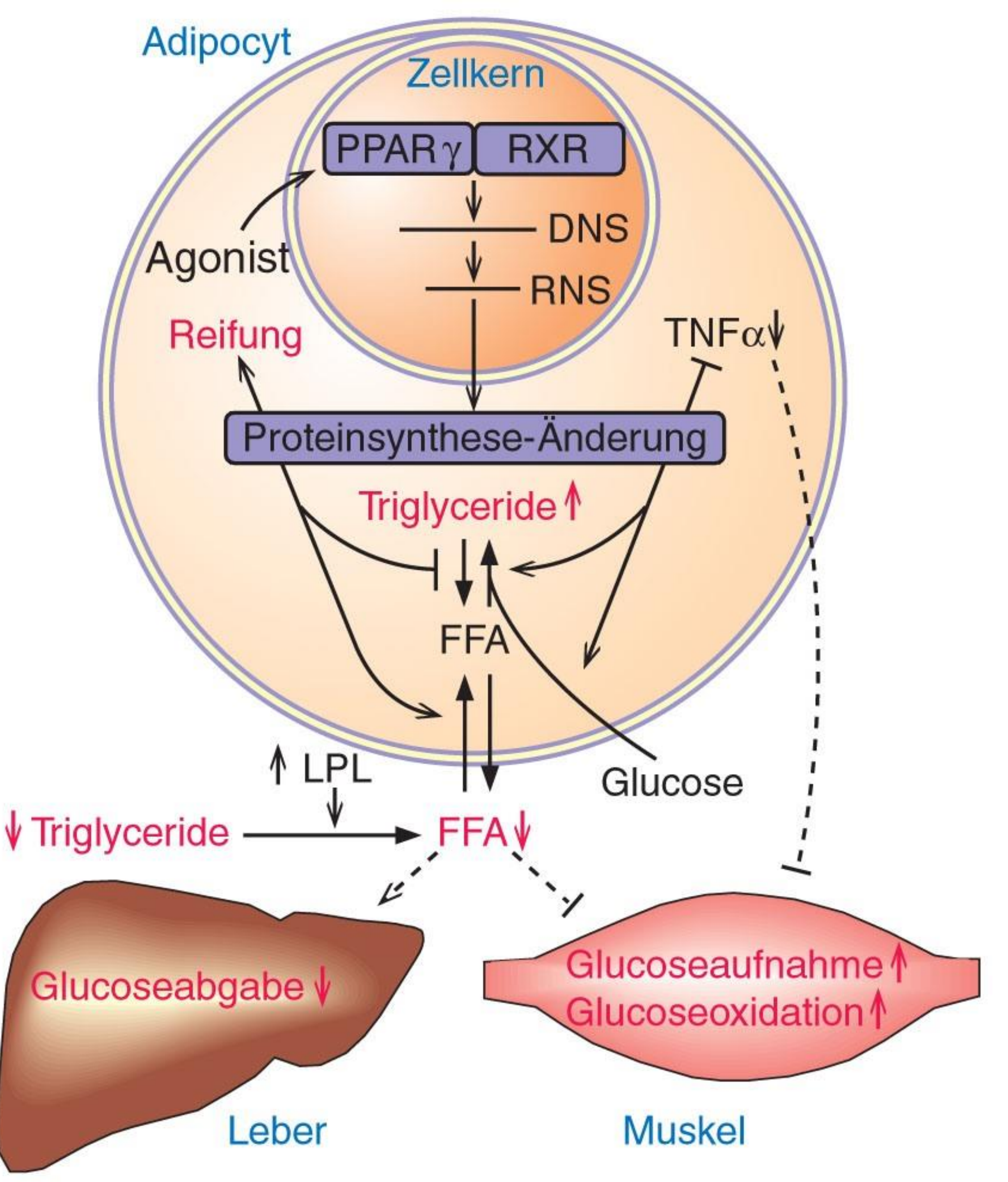
= das am häufigsten verordnete orale Antidiabetikum!

= **Goldstandard!!!** (UKPDS)

Glitazone „Insulin-Sensitizer“

- Agonisten am PPARγ -Rezeptor

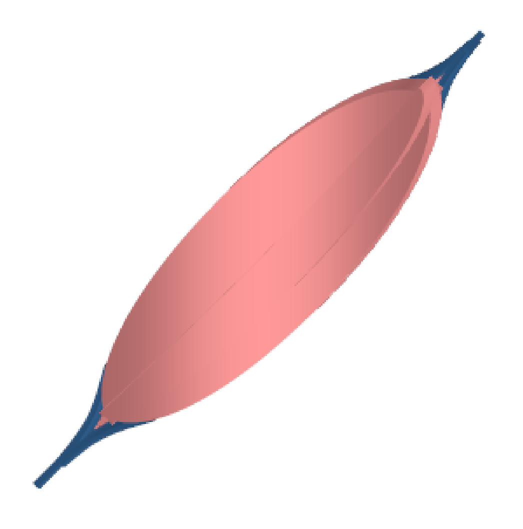
Pioglitazon (Actos)

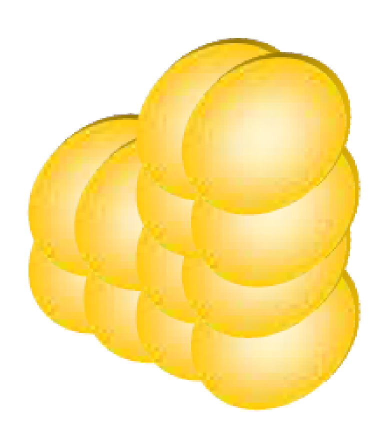


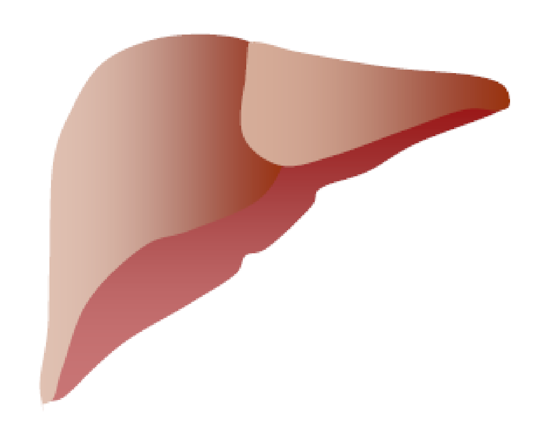
PPAR γ = Peroxisomen-Proliferator-Aktivierter Rezeptor-Subtyp γ

= Transkriptionsfaktor

PPAR-γ-Liganden







Skelettmuskel	Fettgewebe	Leber
↑ Glukoseaufnahme	↑ Glukoseaufnahme	↑ Glukoseaufnahme
↑ Glykolyse	↑ Aufnahme FS	↓ Glukoneogenese
↑ Glykogenolyse	↑ Lipogenese	↓ Glykogenolyse
↑ Glukoseoxidation	↑ Glukoseoxidation	↑ Lipogenese
		↑ Glykogensynthese

Orale Antidiabetika 4

	Einzeldosis (mg)	Wirkdauer (h)

Thiozolidindiontyp = **Glitazone**

Verstärkung der Insulinwirkung über Bindung an den nukleären Peroxisome-proliferator-activated-Rezeptor Gamma – PPARγ

Verbrauch von freien Fettsäuren in Adipozyten↑

indirekte Hemmung der Abgabe von Glucose aus der Leber

UW: Leber- und Kardiotoxizität, Gewichtszunahme (Ödeme)

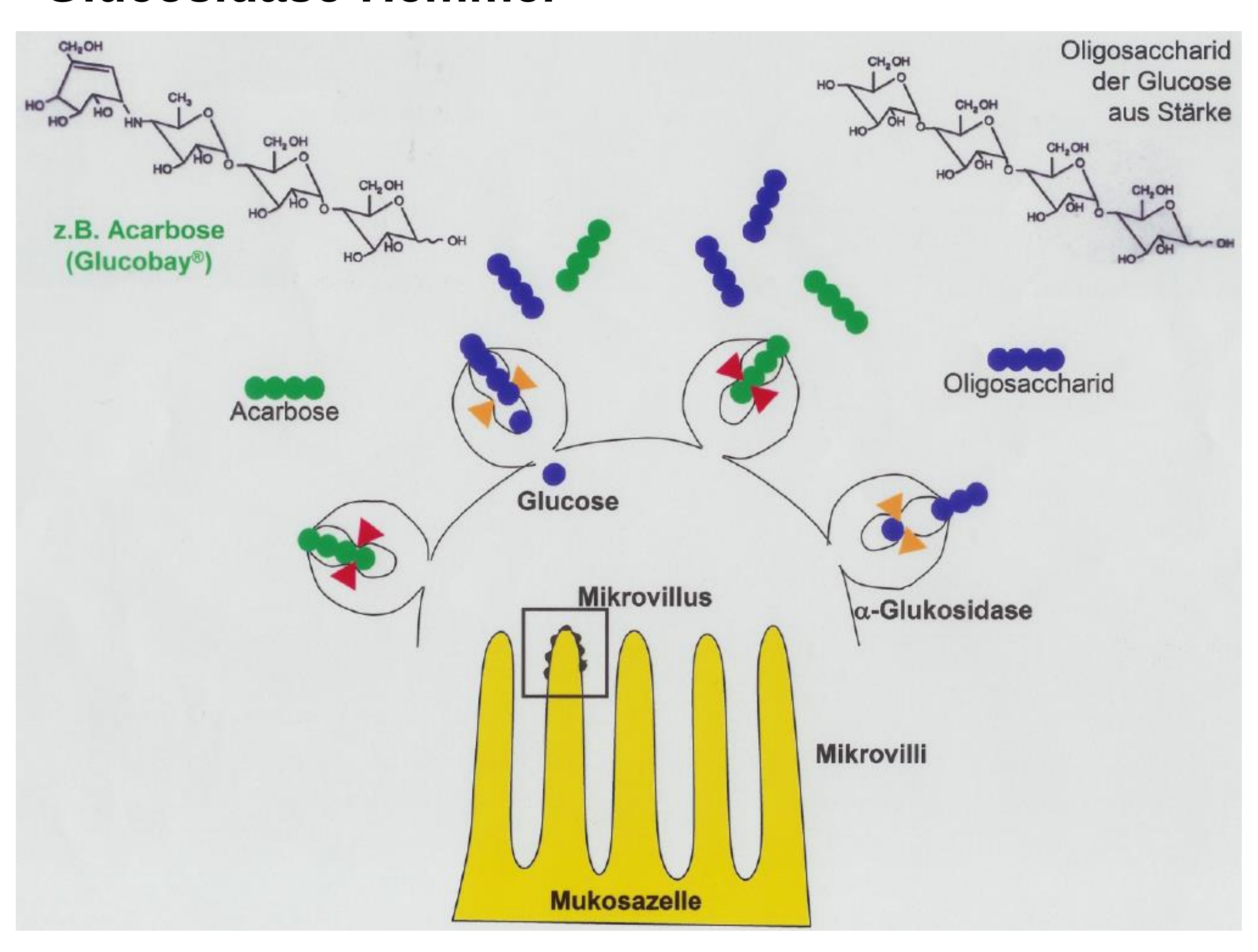
erhöhtes Frakturrisiko (Frauen), Blasenkarzinome erhöht

KI: Herzinsuffizienz

	Einzeldosis (mg)	Wirkdauer (h)
Rosiglitazon (ausser Handel)	4-8	20-24
Pioglitazon (Actos)	15-30	20-24

Der therapeutische Nutzen der Glitazone ist fraglich!!

Glucosidase-Hemmer



Orale Antidiabetika 5

	Einzeldosis (mg)
α-Glukosidasehemmer	
Verzögerung der Kohlenhydratresorption;	
Verminderte Entstehung von Glucose aus Saccharose, Stärke	
Verhinderung postprandialer Blutzuckerspitzen	
NW: gastrointestinal, Blähungen, Diarrhöe	
Kontraindik.: Chronische (entzündl.) Darmerkr.	
Acarbose (Glucobay)	50-100
Miglitol (Diastabol)	50-100

Orale Antidiabetika 6 („Gliflozine“)

Hemmstoff des Na^+-Glucose-Cotransporters-2 (SGLT-2):

Glucose-Reabsorption in Niere↓ renale Glucoseausscheidung↑

SGLT-2 kommt nur in Niere vor (SGLT-1 = im Dünndarm)

Kein Effekt bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clear. < 60 ml/min)

NW: Polyurie, Harnweg- und Genital-Infektionen (Mykosen) ↑
Volumenmangel mit Blutdruckabfall (cave alte Patienten)
sehr selten: Ketoazidose (Grund?)

Wechselwirk.: Verstärkung der Diuretika-Wirkung

Indik.: Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit,
Zusatz zu anderen oralen AD und Insulin

Dapagliflozin (Forxiga): 10 mg Tagesdosis

Empagliflozin* (Jardiance): 10 mg Tagesdosis

Kombinationspräparate: **Xigduo**® = Dapagliflozin + Metformin

Steglujan® = Ertugliflozin 5mg + Sitagliptin 100mg(DPP4-Inhibitor);

Segluromed® = Ertugliflozin + Metformin

* EMPA-REG-OUTCOME-Studie: kardiovaskuläre Todesfälle bei Empagliflozin in 2 Jahren 38 % geringer als bei Placebo

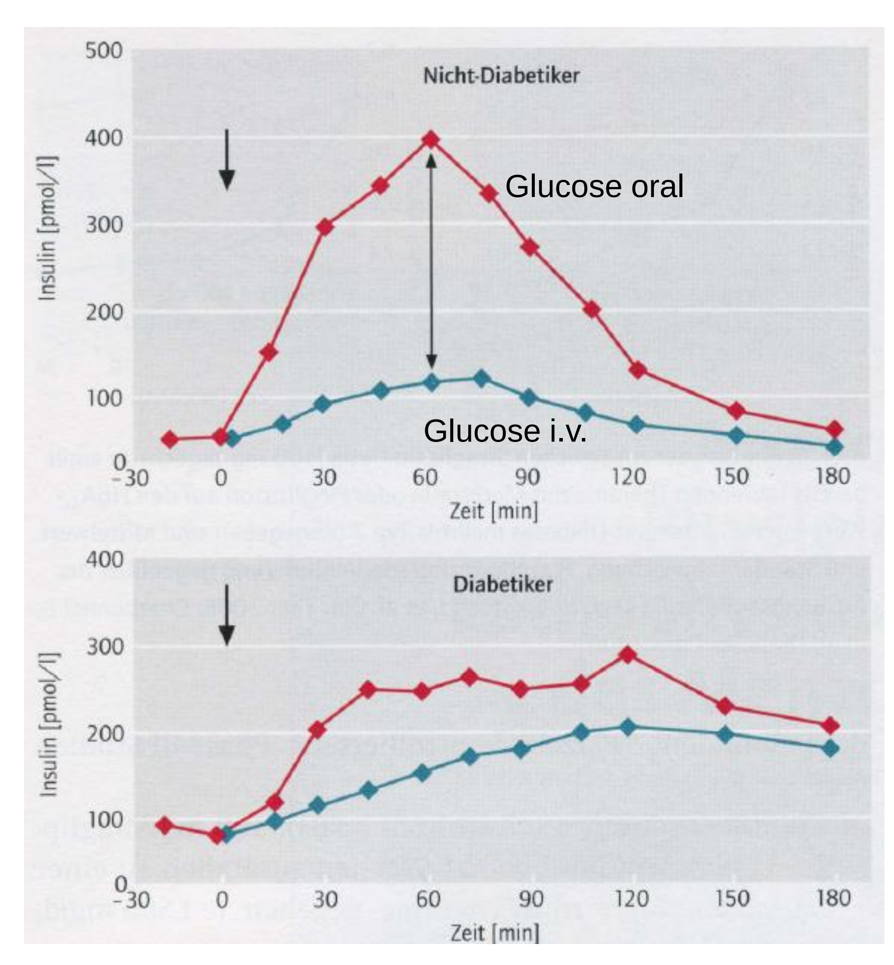
Neu: Sotagliflozin (SGLT-1 + SGLT-2 Hemmer) + Insulin bei DM Typ1

Neuere Antidiabetika: Inkretin-Mimetika, DPP-4-Hemmer

Inkretine: GLP-1 [Glucagon-like peptide 1],
GIP [glucose-dependent insulinotropic peptide]

stimulieren die Glucose-induzierte Insulinfreisetzung aus B-Zellen und hemmen die Glucagonabgabe aus A-Zellen

verlangsamen Magenentleerung

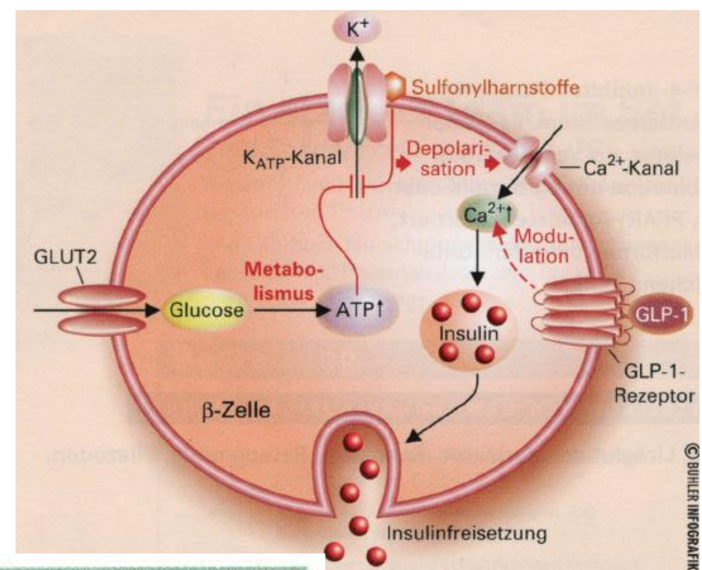


Bei Gesunden verantwortlich für

60% des postprandialen Insulins

Bei Diabetes vermindert!

Inkretine (GLP-1, GIP)



Nahrungs-
aufnahme

Darmtrakt

Freigabe von Inkretin

Aktives GLP-1 und GIP

Betazellen
Alphazellen

Pankreas

Glucoseabhängig
↑Insulin
von Betazellen
(GLP-1 und GIP)

Insulin erhöht
die periphere
Glucoseauf-
nahme

DPP-4-Inhibition

DPP-4-
Enzym

GLP-1- und GIP- Metabolite

Glucoseabhängig
↓Glucagon
von Alphazellen
(GLP-1)

Erhöhtes Insulin
und verringertes
Glucagon
reduzieren
die hepatische
Glucosefreisetzung

Orale Antidiabetika 7 (rel. neu)

Einzeldosis (mg)

Gliptine: Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren

Hemmung des Abbaues von GLP-1 (Glucagon like peptide-1)

Verbessert Insulinfreisetzung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II

Sitagliptin (Januvia, Xelevia) **100**

zur Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit sowie zur Kombinationstherapie mit Metformin (**Janumet**) oder Thiazolidinen (Glitazone) oder SH oder Insulin (+/-Metformin)

Vildagliptin (Galvus, Jalra) **50**

Saxagliptin (Onglyza) **5**

zur Kombinationstherapie mit Metformin oder Thiazolidinen (Glitazone) oder SH

Vorteil: kaum Hypoglykämien, keine Gewichtszunahme

Werden heute häufiger verordnet als Sulfonylharnstoffe!

Inkretin-Analoga **(zur** **<u>subkutanen</u>** **Anwendung [mit Pen])**



Exendin-4 (GLP-1-Analogon) aus dem Speichel der Gila-Krustenechse isoliert;

- Exenatid (Byetta) = biotechnolog. hergestellt



Exenatid (Byetta®): 2x tgl. 5 – 10 µg s.c.
(retardiert; Bydureon®): 1x wöchentl. 2 mg s.c.
Liraglutid (Victoza®): 1x tgl. 0,6 – 1,8 mg s.c./ Saxenda® geg. Adipositas
Albiglutid (Eperzan®) 1x wöchentl. 30-50 mg s.c.
Semaglutid (Ozempic®) 1xpro Wo. 0,25 mg s.c; Zieldosis:1 mg/W; bald <u>oral</u>!

Indikationen:

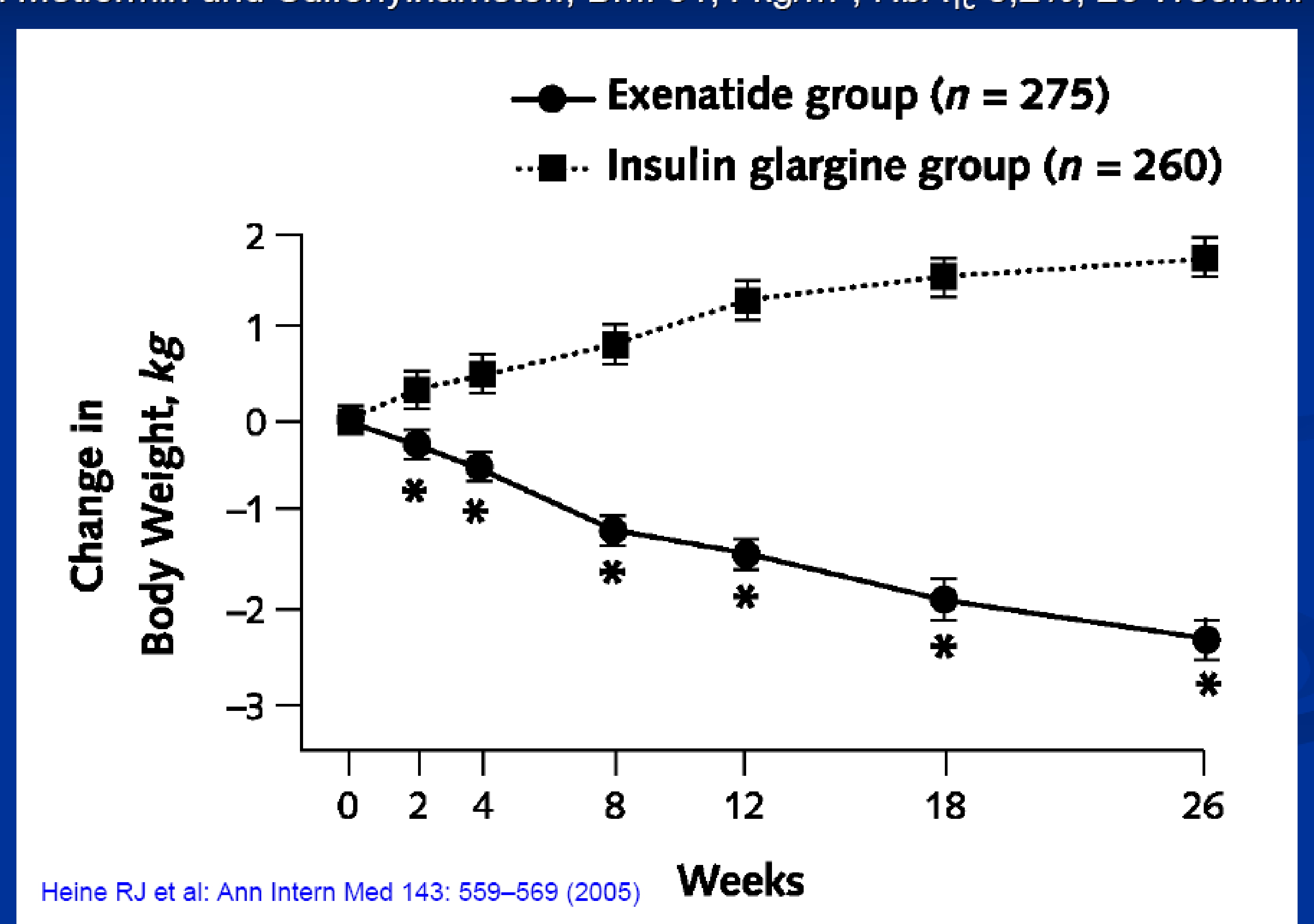
1) DM-Typ-II meist in Kombin. mit Metformin und/oder SH
2) Monotherapie (z.B. Albiglutid = Eperzan®)
3) bei Adipositas (ohne DM) (BMI >35, ohne DM), s.o. Liraglutid=Saxenda®

Kombin.+Insulin: Exenatid+Basalinsulin, Lixisenatid+Insulinglargin(Suliqua®)

NW: Übelkeit, Erbrechen

Exenatide bei Typ-2-Diabetes

Offene Studie an 551 Typ-2-Diabetikern mit ungenügender Stoffwechseleinstellung durch Metformin und Sulfonylharnstoff, BMI 31,4 kg/m², HbA_{1c} 8,2%, 26 Wochen.



GLP-1-Analoga (Inkretin-Mimetika)

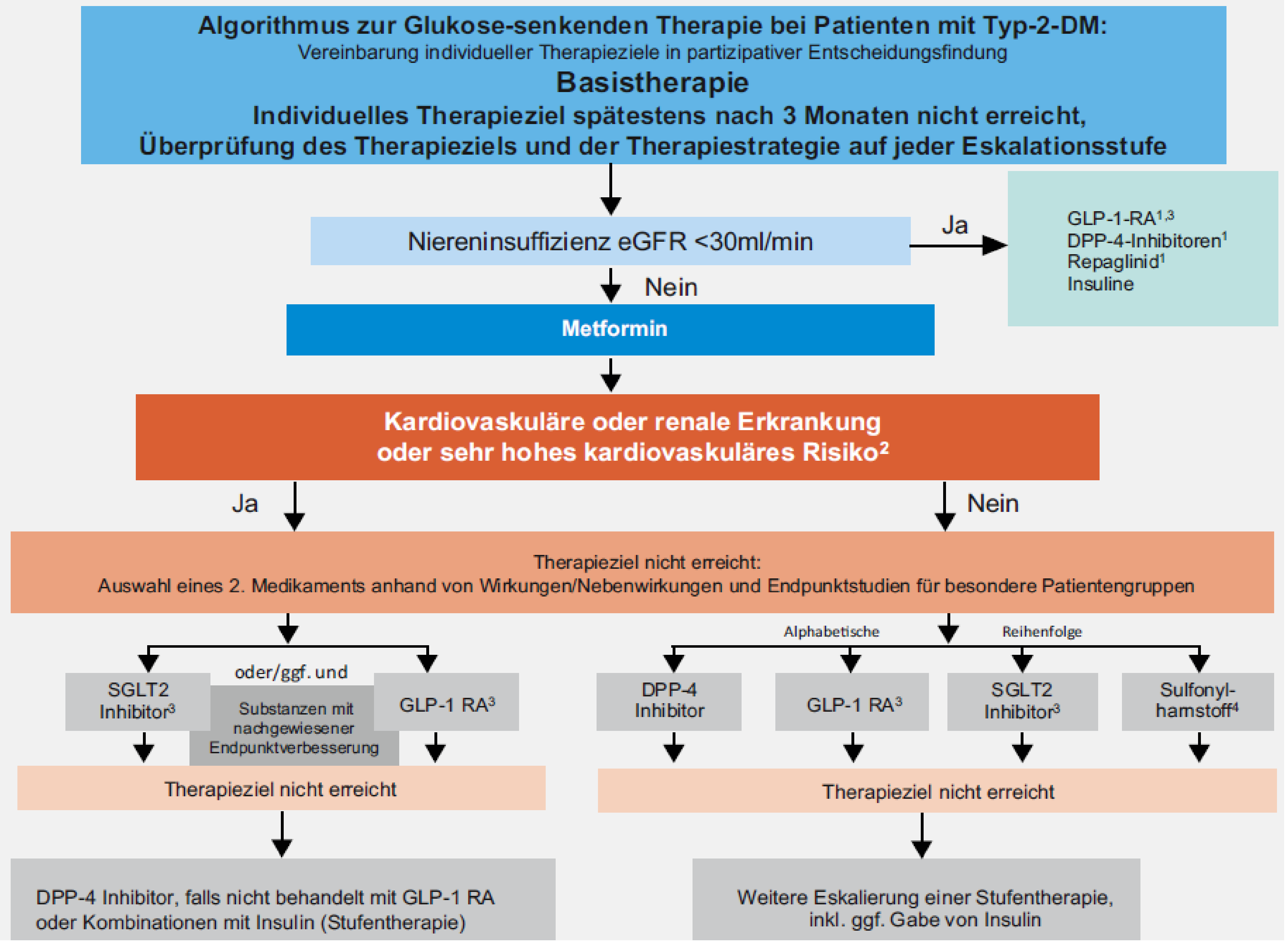
-aktivieren GLP-1-Rezeptor auf B-Zellen → Verstärkung der Insulinsekretion
-zusätzlich: Verlangsamung der Magenentleerung (schnelleres Sättigungsgefühl);
Liraglutid ist unter dem Namen Saxenda® zur Gewichtsregulierung bei Übergewicht zugelassen.
GLP-1-Analoga werden nicht über DPP-4 abgebaut!

Nebenwirkungen (von z.B. Exenatid (Byetta®):

Sehr häufig: - Übelkeit, Erbrechen, (Diarrhoe)

häufig: - verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel
- Schwitzen, innere Unruhe, Schwäche
- gastrointestinale Beschwerden: Dyspepsien, Blähungen, Reflux

Kontraindikationen: - diabetische Gastroparese
- Diab. mell. Typ-1
- Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz (<30 ml/min)



Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Praxisempfehlung DM2-Therapie (2019)

- Maximale Kombination von 3 (oralen)Antidiabetika empfohlen
- HbA1c-Zielwert < 6,5%, ABER: Ermessensentscheidung!
- Hohe Priorität: Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien, wesentliche Gewichtszunahme)
- Wenn ein Zielwert von < 6,5% nur mit den o.g. Nebenwirkungen erreicht werden kann: **HbA1c-Zielwert bei 7,0 belassen**

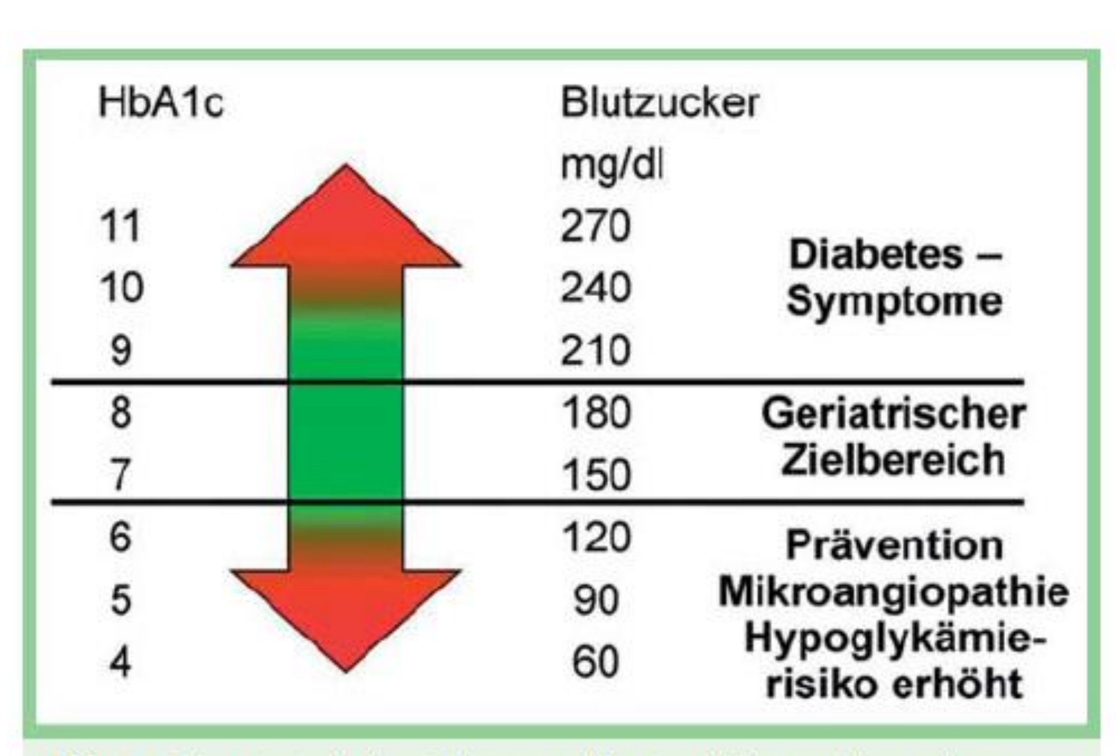


Abb. 1 Therapieziele des Diabetes mellitus im höheren Lebensalter.

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/praxisempfehlungen.html
Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (2012, aktualisiert)